Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Heinz Weichardt

BIOLOGICAL MONITORING BEI BERUFLICHER DAUERBELASTUNG DURCH TOLUOL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Josef Keilbach
aus Sickingen

1981

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Heinz Weichardt

BIOLOGICAL MONITORING BEI BERUFLICHER DAUERBELASTUNG DURCH TOLUOL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Josef Keilbach
aus Sickingen

1981

Dekan:	Professor Dr. med. H. Haselmann
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. H. Konietzko
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. H. J. Mallach

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meinen Eltern
und meiner lieben Frau Inge

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Konietzko, der mir diese Arbeit überlassen hat und mich jederzeit rat- und tatkräftig unterstützte, möchte ich mich an dieser Stelle recht herzlich bedanken.

Herrn Dr. rer. nat. F.A. Bencsáth und allen Institutsmitarbeitern danke ich für ihre Hilfestellung.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. H. Weichardt, der mir großzügigerweise die Institutseinrichtungen zur Verfügung stellte.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung und Problemstellung	1
B) Allgemeiner Teil	3
1. Toluol	3
2. MAK-Wert	3
3. Herstellung und Verwendung von Toluol	4
4. Aufnahme, Stoffwechsel und Ausscheidung von Toluol	5
5. Wirkungen auf den Menschen	7
C) Material und Methodik	12
1. Arbeitsplätze	12
2. Probanden	14
3. Probennahme	15
3.1. Zeitpunkt	15
3.2. Raumluft	15
3.3. Blut	16
3.4. Urin	17
4. Probenanalyse im Labor	17
4.1. Luft	17
4.1.1. Analysenmethode	17
4.1.2. Durchführung der Analyse	19
4.2. Blut	20
4.3. Urin	21
5. Statistische Auswertung	22
5.1. t-Test	22
5.2. Regressionsanalyse	22
5.2.1. Lineare Regression	23
5.2.2. Exponentialkurvenanpassung	23
5.2.3. Kurvenanpassung einer Potenzfunktion	23
D) Ergebnisse	24
1. Toluolluftkonzentration	24
1.1. Chromatogramm	24
1.2. Meßergebnisse	25

Seite

2. Toluolblutkonzentration 26
2.1. Chromatogramm 26
2.2. Meßergebnisse 27
3. Hippursäurekonzentration im Urin 29
4. Graphische Darstellung der Einzelergebnisse 31
5. Untersuchungen zur Toluolkumulation im Blut 42
5.1. Blutkonzentrationswerte vor Arbeitsbeginn 42
5.2. t-Test 46
5.2.1. t-Test für unabhängige Stichproben 46
5.2.2. t-Test für gepaarte Stichproben 47
6. Korrelationsberechnungen 48
6.1. Regressionsanalyse und Berechnungen 48
6.2. Korrelation zwischen der Toluolluftkonzentration und der Toluolblutkonzentration am Ende der Schicht 49
6.3. Korrelation zwischen der Toluolluftkonzentration und dem Konzentrationsanstieg im Blut bzw. dem Konzentrationsanstieg im Blut pro Körperoberfläche 51
6.4. Korrelation zwischen der Toluolluftkonzentration und der Hippursäureausscheidung bzw. der Hippursäureausscheidung pro Körperoberfläche 53
6.5. Korrelation zwischen der Toluolblutkonzentration am Ende der Schicht und der Hippursäureausscheidung im Urin 55
6.6. Korrelation zwischen der Körperoberfläche der Probanden und der Toluolblutkonzentration vor Schichtbeginn 56

	Seite
E) Diskussion	57
F) Zusammenfassung	66
G) Literaturnachweis	67

A) Einleitung und Problemstellung

In den letzten Jahren hat der Bedarf an organischen Lösemitteln infolge der fortschreitenden Industrialisierung, besonders aber durch das expansive Wachstum der chemischen, petrochemischen, kunststofferzeugenden und -verarbeitenden Industrie, stark zugenommen. Organische Lösemittel haben die Eigenschaft wasserunlösliche Stoffe wie z.B. Öle, Fette, Kautschuk, Farben u.a. aufzunehmen bzw. zu lösen. Ihre technische Verwendbarkeit ist aber auch an ihre hinreichende Flüchtigkeit geknüpft. Diese Flüchtigkeit führt natürlich dazu, daß sich in der Arbeitsraumluft mehr oder weniger konzentrierte Lösemitteldämpfe befinden. Da sich diese Lösemittel im menschlichen Organismus pharmakologisch nicht inert verhalten, wurden MAK-Werte (Maximale Arbeitsplatz Konzentration) aufgestellt, die auch bei Langzeiteinwirkung Organschäden verhindern sollen. Werden diese Werte überschritten, kann dies je nach Art, Konzentration und Einwirkungsdauer des Lösemittels qualitativ und quantitativ unterschiedliche Störungen hervorrufen.

Laut ANGERER und Mitarbeiter (1) werden gegenwärtig in der Bundesrepublik Deutschland etwa zwanzig Prozent aller durch chemische Noxen hervorgerufenen entschädigungspflichtigen Krankheiten von Lösemitteln verursacht. Nicht unerheblich dürfte die Dunkelziffer der klinisch nicht erfaßten Lösemittelvergiftungen sein. Lösemittel stellen also aus arbeitsmedizinischer Sicht ein nicht zu unterschätzendes Problem dar. Es ist deshalb notwendig, daß Menschen, die Lösemitteldämpfen ausgesetzt sind, überwacht werden. Im Rahmen dieser arbeitsmedizinischen Überwachungsmaßnahmen nehmen deshalb Konzentrationsmessungen der Schadstoffe in der Arbeitsraumluft eine hervorragende Stelle ein. Neben der Analyse der Raumluft kommt auch der Analyse der Schadstoffe im biologischen Material eine große Bedeutung zu. Als Untersuchungsmaterialien bieten

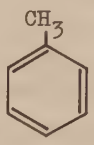
sich insbesondere Blut und Urin an.
Da der Kenntnisstand dieses "Biological Monitoring" für die meisten Lösemittel noch sehr unbefriedigend ist, hat sich die vorliegende Arbeit die Aufgabe gestellt, an toluolexponierten Arbeitern folgende Fragen zu klären:

1. Kommt es im Verlauf einer Arbeitswoche zu einer Kumulation des Toluols im Blut?
2. Ist es möglich, unter den in der Praxis häufig stark schwankenden Expositionsbedingungen eine Beziehung herzustellen zwischen
   a) individueller Toluolbelastung in der Raumluft und der Toluolkonzentration im Blut,
   b) individueller Toluolbelastung in der Raumluft und der Metabolitenausscheidung im Urin,
   c) der Toluolkonzentration im Blut und der Metabolitenausscheidung im Urin?

B) Allgemeiner Teil

1. Toluol

Toluol (Synonyme: Methylbenzol, Monomethylbenzol) gehört zur Gruppe der aromatischen Kohlenwasserstoffe und ist ein Homologes von Benzol.
Es ist eine aromatisch riechende, farblose, wasserklare, stark lichtbrechende Flüssigkeit.
Toluol ist in Wasser nicht löslich, jedoch mischbar z.B. mit Alkohol, Äther, Chloroform, Aceton, Eisessig.
Toluolluftgemische mit 1,2 - 7 % Toluol sind explosibel.

Formel: $C_6H_5CH_3$ bzw. 

Molekulargewicht:	92,13
Siedepunkt:	110,6 °C
Dichte:	0,866
Wasserlöslichkeit:	0,047 g/100 ml (16 °C)

2. MAK - Wert

In fast allen Industrieländern ist man dazu übergegangen Listen von chemischen Substanzen zusammenzustellen, die eine gesundheitliche Gefährdung im Beruf darstellen. Die in diesen Listen festgelegten Zahlen geben höchstzulässige Konzentrationen derjenigen gesundheitsschädlichen Stoffe an, die in der Luft am Arbeitsplatz auftreten können. Für diesen Wert ist in der Bundesrepublik Deutschland die Abkürzung MAK (= Maximale Arbeitsplatz Konzentration) geläufig geworden. Die Konzentrationsangaben erfolgen in ppm (= part per million) bzw. in mg/m^3.

Grenzwerte wurden erstmals für die USA veröffentlicht (threshold limit value = TLV) und Anfang der 50er Jahre in der Bundesrepublik Deutschland eingeführt (10). Grundlagen der Bewertung sind Beobachtungen über das Auftreten oder Ausbleiben von Gesundheitsstörungen beim Menschen. Es handelt sich also dabei um nach toxikologischen Kriterien angesetzte Grenzwerte, bei deren Einhaltung die Gesundheit der Beschäftigten am jeweiligen Arbeitsplatz im allgemeinen nicht beeinträchtigt wird. Die MAK-Werte sind auf eine tägliche Arbeitszeit von in der Regel acht Stunden an fünf Wochentagen abgestellt (13). Für die Bundesrepublik Deutschland beträgt der MAK-Wert für Toluol 200 ppm ≙ 750 mg/m^3 (60).

3. Herstellung und Verwendung von Toluol

Toluol findet sich in kleinen Mengen in Erdöl und wird hauptsächlich daraus und aus Steinkohlenteer durch verschiedene Krack- und Reformierprozesse gewonnen (17,33). Nach ZEYER (104) ist Toluol ein Produkt, dessen Destillation nicht unter 100 °C beginnt und dessen Benzolanteil 5 % nicht überschreitet. Das sogenannte technische Toluol, auch Handelstoluol genannt, enthält neben Spuren anderer verunreinigender Substanzen (Parafine, Olefine, Thiopene) meist unterschiedliche Mengen an Benzol und Xylol (14,32). Da Benzol unter die krebserregenden Stoffe eingestuft wurde, ist sein Anteil von großer Bedeutung. Er beträgt bei dem im Handel befindlichen "Reintoluol" etwa 0,1 %, beim "gereinigten Toluol" etwa 0,5 - 3 % Benzol (17,59). Toluol findet in der Industrie Verwendung als Verdünnungsmittel für Farben, Lacke, Polituren; als Lösemittel für Fette, Gummi und Harze und als Ausgangsmaterial für die Synthese zahlreicher organischer Verbindungen, wie z.B. Sprengstoff (TNT), Benzoesäure, Pharmazeutika. In Motorkraftstoffen wird es wegen seiner Antiklopfeigenschaften

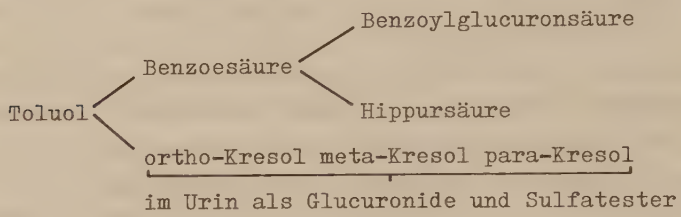
zur Erhöhung der Oktanzahl zugesetzt. In großen Mengen wird Toluol an Stelle von Benzol im Tiefdruck verwendet, einmal als Bestandteil von Druckfarben, zum anderen als Waschmittel für Druckmaschinen bzw. Druckwalzen (28,37).

4. Aufnahme, Stoffwechsel und Ausscheidung von Toluol

Unter industriellen Bedingungen ist der Hauptaufnahmeweg die Inhalation der Toluoldämpfe (3,28,88). Eine perkutane Aufnahme von flüssigem Toluol wurde von VALETTE und CAVIER (94) nachgewiesen. Untersuchungen von DUTKIEWICZ und TYRAS (20) ergaben eine perkutane Resorptionsleistung für flüssiges Toluol von 14 - 23 mg Toluol pro cm^2 Haut und Stunde. Kurzfristiger Hautkontakt führt dennoch kaum zu ernsthaften Vergiftungen, jedoch sind lokale Reizungen möglich. Eine orale Aufnahme flüssigen Toluols dürfte eigentlich nur versehentlich oder in suizidaler Absicht vorkommen. Die Metabolisierung des resorbierten Toluols findet im Tierversuch in einem hohen Verhältnis statt, beim Hund zu 80 - 90 % (44).

Humanversuche haben gezeigt, daß 16 - 20 % des resorbierten Toluols unverändert über die Lungen, ein kleinerer Teil (0,06 %) unverändert im Urin ausgeschieden wird (10,28,86). BARDODEJ (4) gibt an, daß mehr als 60 % der eingeatmeten Dämpfe resorbiert und etwa 10 % am Ende einer achtstündigen Exposition wieder ausgeatmet werden. Die Verteilung des Toluols im Organismus ist inhomogen, in den einzelnen Geweben erfolgt die Aufnahme, die Speicherung und die Freigabe unterschiedlich schnell (25,75). Das resorbierte Toluol wird größtenteils durch Oxidation der Methylgruppe in Benzoesäure umgewandelt. Durch Konjugation mit Glykokoll wird diese wasserlöslich und im Harn als Hippursäure ausgeschieden. Ein kleinerer Teil des Toluols wird im Urin als Kresol, gebunden an Glukuronsäure oder Sulfat, ausgeschieden (4,47). Die gebildete Benzoesäure wird zum Teil

glucuronidiert und als Benzoylglucuronsäure im Harn ausgeschieden (47). LAHAM (47) gibt folgendes Schema für den Toluolmetabolismus im menschlichen Organismus an:



Neben der Oxidation des Toluols an der Seitenkette scheint - zumindest im Tierversuch - auch eine Oxidation am aromatischen Ring stattzufinden. GERARDE und AHLSTROM (34) konnten bei Ratten die Entstehung von Phenolkörpern im Organismus nach oraler Gabe von Toluol nachweisen.

In Kammerversuchen, in denen die Probanden in achtstündigen Perioden, im Falle von 800 ppm dreistündige, Konzentrationen zwischen 50 ppm und 800 ppm Toluol ausgesetzt waren, stellten von OETTINGEN und Mitarbeiter (67) eine Proportionalität zwischen der Toluolexposition und der Hippursäureausscheidung fest. Mit zunehmender Toluolexposition stieg die Hippursäureausscheidung. Diese Proportionalität wird von anderen Autoren bestätigt (41,68,72). Unter Arbeitsbedingungen fanden OGATA und Mitarbeiter (68) 1,9 g Hippursäure/l Harn vom Arbeitsende nach einer Exposition von 160 ppm Toluol. Bei vorher nicht toluolexponierten Probanden erhielten sie in Kammerversuchen nach siebenstündiger Toluolexposition von 100 ppm einen Wert von 2,8 g Hippursäure/l Harn und bei einer Exposition von 200 ppm Toluol eine Hippursäurekonzentration von 5,7 g/l Harn (69). IKEDA und OTHSUJI (42) beobachteten bei beruflich toluolexponierten Arbeitern bei einer Expositionshöhe von 200 ppm einen Wert um 5,97 g Hippursäure/l Urin mit einer Spannbreite von 4,12 - 8,65 g/l. PAGNOTTO und LIEBERMAN (72) erwarten aufgrund ihrer Untersuchungen

eine Hippursäurekonzentration von 7 g/l Harn bei einer Exposition von 200 ppm Toluol. Von OETTINGEN und Mitarbeiter (67) konnten 14 Stunden nach Expositionsende im Harn keine Hippursäure mehr nachweisen. Nach TEISINGER und SRBOVA (89) ist die metabolische Entgiftung 12 - 16 Stunden nach Ende einer fünfstündigen Exposition in Konzentrationen zwischen 72 und 314 ppm Toluol abgeschlossen. TOKUNAGA und Mitarbeiter (91) ermittelten bei sieben beruflich toluolexponierten Arbeitern, die Toluolkonzentrationen zwischen 27,1 ppm und 53,7 ppm ausgesetzt waren, für den Toluolmetabolismus eine Halbwertszeit von 7,5 Stunden. OGATA und Mitarbeiter (69) fanden 18 Stunden nach Expositionsende den Hippursäurespiegel annähernd auf den Normalwert, den auch Nichttoluolexponierte im Urin aufweisen, abgesunken. Dieser Normalwert, der von Nahrungsmitteln stammt, differiert von Autor zu Autor. BARDODEJ (4) gibt als Normalwert 0,8 g Hippursäure pro Tag an. PAGNOTTO und LIEBERMAN (72) geben einen Wert von 0,8 g/l Harn mit einer Spannbreite von 0,4 - 1,4 g/l Harn an. Die Normalwerte der japanischen Autoren liegen etwas niedriger. So geben OGATA und Mitarbeiter Werte von 0,18 g/l Harn (68) bzw. 0,3 g/l Harn (69) und IKEDA und OTHSUJI (41) Werte um 0,3 - 0,4 g/l mit einer Spannbreite von 0,07 - 1,4 g Hippursäure/l Harn an.

5. Wirkungen auf den Menschen

Wie bei fast allen organischen Lösemitteln ist auch bei Toluol eine unspezifische Sofortwirkung durch Toluol selbst und eine spezifische Spätwirkung durch seine Metaboliten zu unterscheiden. Die unspezifische Sofortwirkung manifestiert sich an den unmittelbar zugänglichen Haut- und Schleimhautpartien und nach Resorption vornehmlich am Zentralnervensystem. Flüssiges Toluol entfettet die Haut, wodurch bei chronischer Einwirkung degenerative Hauter-

krankungen entstehen können. Hohe Toluolluftkonzentrationen können Tränenfluß hervorrufen; im Respirationstrakt kann eine Hypersekretion der Schleimhäute beobachtet werden (28). SCHMID (83) beschreibt die "Polierer-keratitis" durch chronische Einwirkung von Toluoldämpfen. Die zentralnervöse Wirkung wurde z.B. von von OETTINGEN und Mitarbeitern untersucht (67). In Kammerversuchen gaben die Probanden bei einer Toluolluftkonzentration von 50 ppm über acht Stunden allenfalls leichte Kopfschmerzen an, waren ansonsten aber beschwerdefrei. 100 ppm über acht Stunden erzeugten leichte Müdigkeit und Kopfschmerzen. Diese Symptome verstärkten sich bei 200 ppm über acht Stunden, zusätzlich kam es zu Verwirrtheit, Übelkeit, Parästhesien und Muskelschwäche. Diese Symptomatik änderte sich auch bei 300 ppm und 400 ppm Toluolluftkonzentration nicht. 600 ppm über acht Stunden verstärkten die Symptome seitens des Zentralnervensystems, es kam zu Gangunsicherheit, die Koordinationsfähigkeit ließ nach. In Konzentrationen von 800 ppm über drei Stunden zeigten die Probanden starke Nervosität, starke Übelkeit, Verwirrtheit, Müdigkeit und Schlaflosigkeit, die mehrere Tage anhielt. CARPENTER und Mitarbeiter (18) stellten bei Versuchspersonen, die sieben bis acht Stunden Konzentrationen von 800 ppm Toluol ausgesetzt waren, als Vergiftungssymptome Kopfschmerzen, Benommenheit, Sehstörungen, Schwäche, metallischen Geschmack und Übelkeit fest. GERARDE (32) berichtet von Schläfrigkeit, Ermüdung und Kopfschmerzen nach achtstündiger Einwirkung von Konzentrationen zwischen 50 ppm und 100 ppm Toluol. Nach BUCKUP (17) erzeugt eine mehrstündige Einatmung von mittleren Konzentrationen (200 - 400 ppm) Müdigkeit und leichte Schleimhautreizung. Höhere Konzentrationen (400 - 800 ppm) verstärken diese Symptome, führen ferner zu Parästhesien und Gleichgewichtsstörungen, zu Verwirrtheitszuständen und bei noch höheren Konzentrationen zur Narkose. Nach LONGLEY und Mitarbeitern (55) kam es bei Konzentrationen zwischen 10000 ppm und 30000 ppm innerhalb einer Minute zur Nar-

kose, die aber keine Folgeerscheinungen nach sich zog. Bei 19000 ppm ist jedoch schon nach kurzer Expositionszeit mit einer tödlichen Wirkung auf den Menschen zu rechnen (27). Im "Annual Report 1957" des britischen "Chief Inspector of Factories" wird von einem nach vorausgegangener Bewußtlosigkeit tödlich verlaufenen Unfall nach Einatmung reiner Toluoldämpfe über einer Tanköffnung berichtet (14).

Die spezifische Spätwirkung ist noch nicht eindeutig geklärt. WILSON und Mitarbeiter (101) stellten bei einem großen Teil von Arbeitern, die Toluolluftkonzentrationen zwischen 50 ppm und 1500 ppm für die Dauer von einer bis zu drei Wochen ausgesetzt waren, Anorexie, Kopfschmerzen, Schwindel, extreme Erschöpfungszustände sowie Abnahme der Koordinationsfähigkeit fest. Diese Symptome waren auch noch bei 200 - 500 ppm zu beobachten, während unterhalb von 200 ppm immer noch Kopfschmerzen, Müdigkeit und Appetitverlust auftraten. FODOR und ZIMMERMANN (28) beschreiben ähnliche Symptome. BERKA und JELINEK (9) beobachteten bei Frauen, die in einer niedrigkonzentrierten Toluolatmosphäre arbeiteten, Menstruationsstörungen. MÜNCHINGER (63) macht auf das Vorhandensein eines organischen Psychosyndroms nach E. BLEULER bei Toluolexponierten aufmerksam. Er diagnostizierte dieses in 30 % seines untersuchten Kollektivs, das 300 ppm Toluol über einen Zeitraum von durchschnittlich 18 Jahren ausgesetzt war. Verschiedene Autoren wiesen auch auf die Möglichkeit des Entstehens einer Toluolsucht mit Persönlichkeitsveränderungen, Gedächtnisschwäche, Stimmungsschwankungen und erniedrigter Reizschwelle hin (35,38,99). Im Zusammenhang mit Alkoholgenuß kann bei Toluolexponierten eine Alkoholintoleranz bestehen (28,53,79). Da Toluol ein Benzolhomologes ist, also die gleiche chemische Grundstruktur wie Benzol besitzt, wurde von verschiedenen Autoren der Verdacht geäußert, daß Toluol ähnliche toxische Wirkungen auf das hämatopoetische System wie Benzol besitzt (11,24,29,43,54,79,101). Andere Autoren, namentlich BÄNFER (3), GREENBURG und Mitarbeiter

(36), LIND (50) und von OETTINGEN und Mitarbeiter (67) sind aufgrund ihrer umfangreichen Untersuchungen nicht dieser Ansicht. BÄNFER (3), der Arbeiter in Tiefdruckbetrieben, die Reintoluoldämpfen ausgesetzt waren, untersuchte, fand keine pathologischen Veränderungen der Blutzellen oder des Knochenmarks. LIND (50) sowie GREENBURG und Mitarbeiter (36) fanden in umfangreichen Reihenuntersuchungen bei Toluolexponierten keine höhere Häufigkeit von Leukopenie oder Schädigungen des hämatopoetischen Systems als im Bevölkerungsdurchschnitt. Ebenfalls keine Veränderungen des Blutbildes zeigten die Untersuchungen die von OETTINGEN und Mitarbeiter (67) durchführten. Langdauernde tierexperimentelle Untersuchungen, die FABRE und TRUHAUT (23) durchführten, ergaben keine sicheren toxischen Einwirkungen auf das Knochenmark. Ebenfalls gegen eine chronisch-toxische Wirkung auf das hämatopoetische System spricht auch die völlig andere Entgiftungsreaktion die Toluol, im Vergleich mit Benzol, durchläuft. Im Falle des Benzols kommt es nämlich während des Metabolismus zu giftigen Stoffwechselzwischenprodukten wie Phenol, Brenzkatechin und Hydrochinon (3). Aufgrund der bisher vorhandenen Untersuchungsergebnisse und unter Beachtung der Tatsache, daß es erst seit etwa 1955 möglich ist der Industrie in der Bundesrepublik Deutschland ausreichend gereinigtes Toluol, das nur leichte Benzolverunreinigungen enthält zur Verfügung zu stellen, gibt es also keine sicheren Anhalte für eine chronisch-toxische Wirkung von technisch reinem Toluol hinsichtlich des hämatopoetischen Systems.

Neben einer möglichen Schädigung des hämatopoetischen Systems wird auch eine mögliche hepatotoxische Wirkung des Toluols diskutiert. PARMEGGIANI und SASSI (73) stellten bei Arbeitern, die Toluolkonzentrationen zwischen 300 ppm und 580 ppm ausgesetzt waren, eine Lebervergrößerung fest. Leberfunktionsprüfungen ergaben jedoch keine signifikante Normalabweichung. Auch GREENBURG und Mitarbeiter (36) fanden bei 30 % ihrer begutachteten Lackierern eine tastbare Lebervergrößerung und ebenfalls keine Funktionsstö-

rung. GATTNER und MAY (29) berichten von einer mäßigen Leberparenchymschädigung mit Verfettung und Einzelzellnekrosen nach einer achtmonatigen Toluolexposition. KLAVIS und WILLE (43) diagnostizierten, bei deutlicher MAK-Wertüberschreitung, in 70 % der Fälle leichte Enzymerhöhungen für GPT und GOT. Eine Leberschädigung war jedoch klinisch nicht nachweisbar. POPPER (74) fand ebenfalls keine eindeutigen Leberschädigungen nach Toluoleinwirkung.

C) Material und Methodik

1. Arbeitsplätze

Die Arbeitsplätze der Probanden befanden sich in einer Werkhalle, in der asbesthaltige Isolierplatten hergestellt wurden. Die nachfolgende Abbildung zeigt - nicht maßstabsgetreu - den Grundriß der Halle, die ca. 45 m lang, durchschnittlich ca. 25 m breit und durchschnittlich ca. 7 m hoch war und die Arbeitsplätze der Probanden.

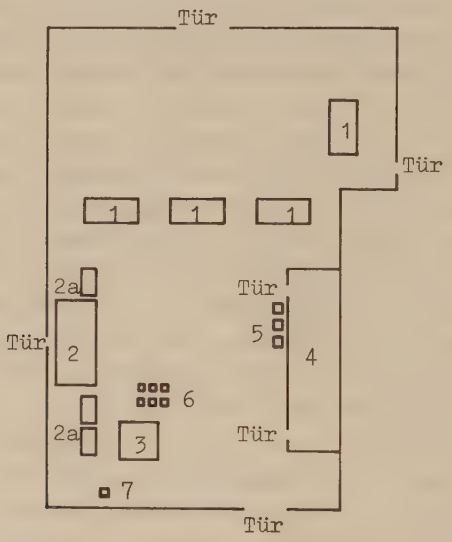


Abbildung 1: Grundriß der Werkhalle und Arbeitsplätze: 1=Kalander, 2= Mischmaschine, 2a=kleine Mischmaschinen, 3=Gummimischer, 4= "Mischküche", 5=Container mit Toluol-Kunststoff-Gemisch, 6= Fässer mit angelöstem Kautschuk, 7=Toluolzapfstelle

Zur Herstellung dieser Platten wurden täglich, neben einem geringeren Teil Methanol, ca. 2000 - 2200 l flüssiges Toluol verwendet, um Kautschuk zu lösen. Der blockförmig

gelieferte Kautschuk wurde in einem vorbereitenden Arbeitsgang in der "Mischküche" mittels einer Presswalze zu dünnen Fladen gequetscht und anschließend in einer Gummizerkleinerungsvorrichtung bzw. in Fässern unter Toluolzugabe gelöst und so für die Weiterverarbeitung vorbereitet. Dieser Lösungsvorgang erstreckte sich über mehrere Stunden. In der "Mischküche" wurden nach Rezept zusätzliche Substanzen wie Farbstoffe und andere Chemikalien, die die chemisch-physikalischen Eigenschaften der fertigen Platten mitbeeinflussen, bereitgestellt. Im nachfolgenden Arbeitsgang wurde der vorbereitete Kautschuk mit diesen Zusätzen sowie mit Asbest, der über ein Förderband transportiert wurde, in einem Mischwerk unter Hitzeeinwirkung und weiterer Toluolzugabe vermischt. Am Ende dieses Vorganges wurde der Inhalt des Mischwerkes in kleine Container entladen. Die weitere Verarbeitung dieser mit Toluol getränkten bröckeligen Masse erfolgte in sogenannten Kalandern. Hierbei handelte es sich um Maschinen, in denen zwei gegenläufige Walzen diese Masse unter hohem Druck und großer Hitze zu 5 - 10 mm starken Platten presst. Diese Kalander wurden von Hand mit einer Schöpfkelle beschickt. Ebenfalls von Hand, mit einem kurzen Holzstab, wurde die Masse gleichmäßig über die Walzenbreite verteilt. Neben den Kalandern stand jeweils ein kleines Faß mit flüssigem Toluol aus dem die bröckelige Masse angefeuchtet wurde. Das Pressen der Platten spielte sich etwa in Brusthöhe ab, also unmittelbar im Einatmungsbereich der Probanden. Je nach Verwendungszweck wurden manche der gepressten Platten anschließend mit flüssigem, in Toluol gelöstem Graphit bestrichen. Bei allen Arbeitsgängen gelangte Toluoldampf in die Arbeitsraumluft und führte zu einer mehr oder weniger starken Belastung der Probanden, da die Absaugeinrichtungen, mit Ausnahme eines Kalanders, unsinnigerweise an der Oberseite der Kalander und der Mischmaschine angebracht waren. Bei der Absaugeinrichtung eines neuen Kalanders hatten die Konstrukteure dagegen berücksichtigt, daß Toluoldämpfe schwerer als Luft sind; eine Absaugeinrichtung befand sich

zusätzlich in Bodennähe. Durch diese Absaugvorrichtungen wurde das gasförmige Toluol einer Rückgewinnungsanlage zugeführt, in der es wieder verflüssigt wurde.

2. Probanden

Proband	Alter	Körper-oberfläche	Expositions-dauer	Tätigkeit
1	41 J.	2,17 m^2	20 Jahre	Kalander
2	22 J.	1,69 m^2	8 Monate	Kalander
3	23 J.	1,81 m^2	1 Jahr	Kalander
4	45 J.	2,10 m^2	2 Jahre	Kalander
5	21 J.	1,98 m^2	2 Wochen	Kalander
6	50 J.	1,55 m^2	7 Jahre	Mischmaschine
7	22 J.	1,72 m^2	2 Monate	Mischmaschine
8	56 J.	1,85 m^2	18 Jahre	"Mischküche"
9	45 J.	1,81 m^2	25 Jahre	Meister
10	27 J.	2,04 m^2	0 Wochen	Messhelfer

Tabelle 1: Angaben zur Person der Probanden, Körperoberfläche nach BOYD (12)

Die Probanden 1, 2 und 4 waren "Kalanderfahrer", während Proband 3 und 5 "Kalanderbeifahrer" waren, die den drei Kalanderfahrern abwechselnd helfen mußten. Die Probanden 6 und 7 waren an der Mischmaschine beschäftigt und zerkleinerten nach Bedarf im Nebenraum die gepressten Asbestballen. Proband 8 bereitete die zusätzlichen Chemikalien in der Mischküche vor, zerkleinerte mit der Presswalze den Kautschuk und füllte die Fässer mit dem Kautschuk und dem flüssigen Toluol. Proband 9 war der Meister, der je nach Arbeitsanfall und Bedarf aushalf und mitarbeitete. Proband 10 war der Messhelfer, der mit den einzelnen Arbeitsprozessen nicht direkt konfrontiert und auch nicht ununterbrochen in der Halle anwesend war.

3. Probennahme

3.1. Zeitpunkt

Die Untersuchungen wurden an zwei aufeinanderfolgenden Wochen von Montag bis Freitag durchgeführt. Die tägliche Arbeitszeit betrug acht Stunden; zusätzlich gab es eine halbstündige Pause sowie zehn Minuten Pause pro Arbeitsstunde, die die Arbeiter nach Belieben legen konnten. Alle Arbeiter, mit Ausnahme von Proband 5, waren vor dieser Meßperiode mindestens drei Wochen lang an den gleichen Arbeitsplätzen tätig gewesen.

3.2. Raumluft

Die Luftkonzentrationen von Toluol in der Umgebungsluft wurden nach der Methode des "personal air sampling", einer personenbezogenen Methode, gemessen (49,97). Mit dieser Methode wird die individuelle Toluolbelastung der einzelnen Probanden ermittelt. Gemessen werden dabei die Durchschnittskonzentrationen der Luftschadstoffe, die tatsächlich eingeatmet werden. Zu diesem Zweck hatte jeder Proband eine Kleinpumpe bekannter Saugleistung (Auer-Toximeter, 250 ml/Min.) um die Hüfte geschnallt (52). Aufgrund der kleinen Abmessungen und des geringen Gewichtes behinderte die Pumpe die Probanden nicht während ihrer Tätigkeit. Die Pumpe war durch ein Schlauchstück mit einem Röhrchen, das Aktivkohle enthielt (Auer-Vorsatzröhrchen Ads) und in Einatmungsnähe am Revers befestigt war, verbunden. Die Luft - und somit die Schadstoffe - wurde durch dieses Aktivkohleröhrchen von der Pumpe angesaugt. Toluol und andere organische Stoffe werden dabei fest an die Aktivkohle adsorbiert. Unter Adsorption versteht man im wesentlichen die Anreicherung von Gasen an valenz-ungesättigte Festkörpergrenzflächen. Ein festes Adsorptionsmittel ist umso wirksamer, je größer seine Oberfläche ist. Aktivkohle besitzt eine außerordentlich

große spezifische Oberfläche und damit eine große Adsorptionskapazität. Ihre Effektivität ist größer als 99 %, vorausgesetzt die Adsorbatmenge überschreitet nicht die Durchbruchkapazität der Aktivkohle. Diese Durchbruchkapazität beträgt 5 - 38 Gewichtsprozent der Aktivkohle, je nach Art des organischen Stoffes; für Toluol ca. 23,8 %, d.h. 95 mg Toluol pro Sorbentfüllung (6,8). Für eine Stunde Sammelzeit (= 15 l Luft) würde diese Menge einer Toluolkonzentration von 1655 ppm entsprechen.
Da nach Probemessungen so hohe Werte nicht zu erwarten waren, wurde als Sammelzeit eine Stunde gewählt. Kürzere Zeiten hätten den Arbeitsablauf zu sehr behindert, längere Sammelperioden die Beurteilung von Spitzenkonzentrationen, wegen des aufsummierenden Charakters der Messmethode, verhindert.
Die Konstanz der Pumpenleistung wurde durch tägliche Eichung mittels eines Durchflussmessers vor Arbeitsbeginn überprüft.
Die benutzten Kohleröhrchen wurden sofort nach dem Wechsel mit Gummikappen an beiden Röhrchenenden verschlossen und außerhalb der exponierten Halle bis zum Arbeitsende des jeweiligen Arbeitstages aufbewahrt. Nach Arbeitsende wurden die verwechselungssicher gekennzeichneten Aktivkohleröhrchen im Institutslabor aufgesägt, die mit Schadstoffen beladene Aktivkohle in Head-Space-Gläser (24 ml Inhalt) umgefüllt und mit Gummikappen sowie Aluminiumringen mittels einer Spezialzange luftdicht verschlossen. Die verschlossenen Head-Space-Gläser wurden bis zur endgültigen gaschromatographischen Auswertung im Kühlschrank aufbewahrt.

3.3. Blut

Im Blut sollte Toluol aufgrund der Konzentrationen in der Arbeitsraumluft unter Berücksichtigung des Metabolismus, der katabolen Charakter hat, nachweisbar sein. Deshalb

wurde nach Möglichkeit jedem Probanden Montags, Mittwochs und Freitags vor Arbeitsbeginn und nach Arbeitsende eine Blutprobe entnommen. Die Blutentnahme aus der Cubitalvene erfolgte im Sanitätszimmer der Firma nach Hautreinigung mittels Alkohol mit einer Einmalspritze (5 ml) zur Bestimmung der Bluttoluolkonzentration. Das entnommene Blut wurde in eine gekennzeichnete Stechampulle, welche mit Stickstoff gespült und mit 200 µl Natriumfluorid (10 %-ig) zur Unterdrückung der Enzymtätigkeit und damit zur Gerinnungshemmung versetzt war, injiziert. Die Aufbewahrung bis zur Auswertung erfolgte im Kühlschrank.

3.4. Urin

Zur Bestimmung des Metaboliten Hippursäure im Urin sammelte jede Versuchsperson den Harn der jeweiligen Arbeitsschicht in einem Sammelgefäß. Die Aufbewahrung bis zur Auswertung erfolgte im Kühlschrank.

4. Probenanalyse im Labor

4.1. Luft

4.1.1. Analysenmethode

Die Toluolkonzentrationsbestimmung der Umgebungsluft erfolgte mittels Gaschromatographie aus dem Dampfraum des Head-Space-Glases mit dem Gaschromatographen Perkin Elmer F 40 FE. Dieses Verfahren wurde im Institut für Arbeitsmedizin der Universität Tübingen erarbeitet (98). Um zuverlässig und genau arbeiten zu können sind folgende zwei Kriterien zu erfüllen: Sowohl die Adsorption wie auch die Desorption müssen nahezu vollkommen sein. Dieser Forderung kommt als Adsorptionsmittel die Aktivkohle nach. Für die Desorption, also die Loslösung der Schadstoffe von der Kohleoberfläche, sind nur den adsorbierten Substanzen

ähnliche chemische Verbindungen geeignet. Deshalb werden aromatische Substanzen wie Benzol, Toluol, aber auch Trichloräthylen durch Aromaten, sauerstoffhaltige polare Stoffe, Alkohole, Ketone etc. nur durch ihnen ähnliche Lösemittel wie Oktanol, Benzylalkohol eluiert (6). Benzylalkohol ist sowohl ein aromatischer als auch ein polarer Eluent. Er ist in der Lage alle Stoffe vollkommen von der Kohleoberfläche zu desorbieren. Vorteilhaft ist auch seine Retentionszeit von etwa 7 - 8 Stunden; d.h. bei einer täglichen Analysenzeit von 7 - 8 Stunden hat Benzylalkohol keinerlei störenden Einfluß. Trotzdem ist eine Reinigung des Benzylalkohols notwendig, da die Retentionszeit des Benzaldehyds nur etwa 45 Minuten beträgt und von dieser Seite mit einer Störung zu rechnen wäre. Zur Reinigung wird bei 110 °C - 120 °C etwa ein Viertel des Benzylalkohols unter Wasserstrahlpumpenvakuum abdestilliert und der Rest als Eluent zur Dampfraumanalyse verwendet. Um die Autoxidation während der Lagerung zu verhindern, wird 1 g Di-tert-Butylhydroxytoluol pro Liter Benzylalkohol zugegeben und das Eluent in einer dunklen Flasche im Kühlschrank unter Stickstoff gelagert. Der als Eluent verwendete Benzylalkohol war weiterhin mit Methyl-Iso-Butylketon als innerem Standard versetzt, Durch die Verwendung eines "Inneren Standards" wird die Meßgenauigkeit erhöht, da die Meßwerte von den Injektionsvolumina in den Gaschromatographen unabhängig werden und die Konzentrationen zunächst unbekannter Komponenten anhand der Chromatogramme und nach erfolgter Identifizierung durch eine nachträgliche Eichung festgestellt werden könnten, ohne daß die Meßserie noch einmal durchgeführt werden müßte.

4.1.2. Durchführung der Analyse

Zur schadstoffbeladenen Aktivkohle in dem Head-Space-Glas gibt man 2 ml Benzylalkohol samt innerem Standard (8 µl Methyl-Iso-Butylketon pro ml Benzylalkohol), verschließt das Glas wieder und temperiert das verschlossene Glas für 60 Minuten im 60 °C warmen Wasserbad des automatischen Dampfraumanalysengerätes Perkin Elmer F 40 FE. Nach dem Henry-Daltonschen Gesetz, auf dem das Prinzip der Head - Space-Methode beruht, ist in einem abgeschlossenen System, bei konstanter Temperatur, die Konzentration eines Stoffes über einer Lösung der Konzentration des gelösten Stoffes proportional. Die Temperierung des verschlossenen Head - Space-Glases sichert den allein von ihren Mengen abhängigen Dampfdruck der einzelnen, von der Aktivkohle vollkommen eluierten Komponenten im Dampfraum.

Analysendaten des Gaschromatographen und des Automaten:

Detektor	Flammenionisation
Trennsäule	Carbowax 1500 (15 %), 2 m + SE 52 (5 %), 2 m
Ofentemperatur	80 °C
Badtemperatur	60 °C
Trägergasvordruck	2,0 atü Stickstoff (20 ml/min)
Injektionszeit	3 Sekunden (ca. 800 - 900 µl)
Analysenzeit	9 Minuten
Blasenzeit	0,2 Minuten

Die Nachweisgrenze für Toluol liegt beim Flammenionisationsdetektor bei $2 \cdot 10^{-2}$ ppm.
Zur Auswertung der Proben wird mittels einer Verdünnungsreihe von Toluol (10 ppm - 250 ppm) und Benzol (0,2 ppm - 5 ppm) in Benzylalkohol samt innerem Standard eine Eichung hergestellt. Benzol wird berücksichtigt, weil "Reintoluol" oft mit Benzol verunreinigt ist. In die zur Eichung verwendeten Head-Space-Gläser wird außer der Eichlösung noch der unbenutzte Inhalt eines Aktivkohleröhr-

chens gegeben. Die abgestuft konzentrierte Eichserie wird, wie nachher die Proben, dampfraumgaschromatographisch ausgewertet und eine Eichkurve erstellt. Dazu trägt man den Quotienten aus der Peakhöhe der Substanz - hier Toluol und Benzol - und der Peakhöhe des inneren Standards gegen die Konzentration auf (Abbildung 2). Die Eichkurve für Toluol ist im untersuchten Bereich linear. Diese Art der Eichkurvenerstellung ist berechtigt, da sowohl die Absorption bei der Probensammlung als auch die Desorption bei der Probenvorbereitung ein quantitativer Vorgang ist (98).

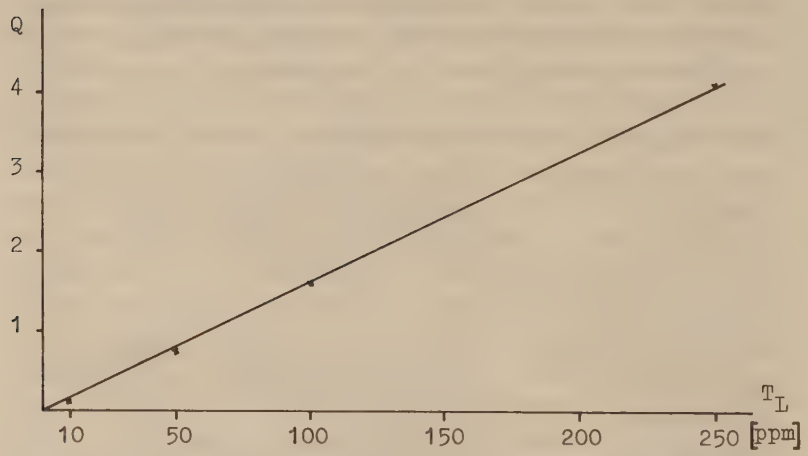


Abbildung 2: Eichkurve für die Toluolluftkonzentration (Q=Peakhöhe des Toluols/Peakhöhe des inneren Standards, T_L=Toluolluftkonzentration)

4.2. Blut

Die Toluolblutkonzentrationsbestimmung erfolgte ebenfalls durch konventionelle Dampfraumtechnik nach dem Blutalkoholmeßverfahren nach MACHATA (56,57), jedoch optimiert zur automatischen Serienanalyse im Spurenbereich. Dazu gibt

man 1 ml des Venenblutes und 1 ml Aqua bidest. samt innerem Standard in ein Head-Space-Glas, verschließt das Glas mittels einer Gummikappe und eines Aluminiumringes und temperiert das verschlossene Glas für 60 Minuten im 60 °C warmen Wasserbad des automatischen Dampfraumanalysengerätes Perkin Elmer F 40 FE. Die Eichung wird analog der der Luftprobenauswertung erstellt.

Analysendaten des Gaschromatographen und des Automaten:

Detektor	Flammenionisation
Trennsäule	Carbowax 1500 (15 %), 2 m + SE 52 (5 %), 2 m
Ofentemperatur	100 °C
Badtemperatur	60 °C
Trägergasvordruck	2,0 atü Stickstoff (20 ml/min)
Injektionszeit	3 Sekunden (ca. 800 - 900 µl)
Analysenzeit	9 Minuten
Blasenzeit	0,2 Minuten

Die Nachweisgrenze für Toluol liegt bei 0,02 µg Toluol pro ml Blut.

4.3. Urin

Die Hippursäurebestimmung im Urin erfogte fluorimetrisch. Der zu messende Urin wird in 1 n H_2SO_4 auf einen pH-Wert von 1,5 - 2,0 mittels einer Glaselektrode eingestellt. 10 ml des so eingestellten Urins werden mit der gleichen Menge Äthylacetat im Schütteltrichter oder 50 ml Erlenmeyer mittels Schüttelmaschine, Rührer oder Ultraschallbad 10 Minuten lang extrahiert. Die Proben läßt man 10 Minuten stehen, entfernt möglichst viel der wässrigen Phase und trocknet die organische Phase mit ca. 2 g wasserfreiem Na_2SO_4. Die Äthylacetatphase wird in einen 10 ml Meßkolben filtriert und wiederum auf ein Endvolumen von 10 ml mit Äthylacetat aufgefüllt. Zur fluorimetrischen

Messung werden 100 µl (bzw. 50 µl oder 30 µl) der auf 10 ml eingestellten Äthylacetatphase in 3 ml 70 %-ige H_2SO_4 gegeben (Anregung bei 273 nm, Fluoreszenzmaximum bei 362 nm).

5. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung werden folgende Berechnungen durchgeführt:

5.1. t-Test

Mit Hilfe des t-Testes für unverbundene Stichproben wird geprüft, ob sich die Mittelwerte der Toluolblutkonzentrationen vor Arbeitsbeginn signifikant voneinander unterscheiden. Mit Hilfe des t-Testes für gepaarte Stichproben wird geprüft, ob sich die Toluolblutkonzentrationen vor Arbeitsbeginn der ersten Woche von den korrespondierenden der zweiten Woche signifikant unterscheiden (15,78).

5.2. Regressionsanalyse

Mit Hilfe einer Regressionsanalyse soll die Beziehung zwischen den erhaltenen Meßdaten (Toluolluftkonzentration, Toluolblutkonzentration, Hippursäurekonzentration) mathematisch beschrieben werden. Da bei biologischen Vorgängen nicht zwangsläufig eine lineare Beziehung zu erwarten, unter Umständen sogar unwahrscheinlich ist, wurden als weitere Ansätze auch die Anpassung an eine Exponential- und eine Potenzfunktion geprüft (15,71).

5.2.1. Lineare Regression

Die erhaltenen Meßdaten wurden der Regressionsgeraden

$y = a + b \cdot x$

mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate angepaßt.

5.2.2. Exponentialkurvenanpassung

Die erhaltenen Meßdaten wurden der Exponentialfunktion

$y = a \cdot e^{b \cdot x}$

mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate angepaßt.

5.2.3. Kurvenanpassung einer Potenzfunktion

Die erhaltenen Meßdaten wurden der Potenzfunktion

$y = a \cdot x^{b}$

angepaßt.

D) Ergebnisse

1. Toluolluftkonzentration

1.1. Chromatogramm

Das Lösemittel Toluol wurde in den Chromatogrammen anhand der Retentionszeit, die von der Eichung her bekannt war, identifiziert. Neben Toluol weisen die bei der gaschromatographischen Analyse erhaltenen Chromatogramme noch einige andere Stoffe auf. Die folgende Abbildung zeigt ein derartiges Chromatogramm:

Abbildung 3: Chromatogramm der Toluolluftanalyse (1=Toluol, 2=Innerer Standard, 3=Methanol, 4=Heptan, 5=Hexan)

Verschiedene Luftproben, die auf den Chromatogrammen große Peaks dieser Fremdstoffe aufzeigten, wurden massenspektrometrisch untersucht und diese Fremdstoffe identifiziert.

Dementsprechend konnte man ihre Konzentration abschätzen. Es handelte sich dabei, wie das Chromatogramm der Abbildung 3 zeigt, um aliphatische Kohlenhydrogene und Methanol. Diese Stoffe wurden neben dem Toluol nicht berücksichtigt, da ihre Konzentrationen im Verhältnis zu den Toluolkonzentrationen unbedeutend waren. Benzol konnte in den Luftproben nicht nachgewiesen werden.

1.2. Meßergebnisse

Die täglichen und wöchentlichen Durchschnittskonzentrationen, sowie die Durchschnittskonzentration im Verlauf der Meßperiode der Toluolluftexposition der einzelnen Probanden sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt. Es handelt sich dabei um die Mittelwerte aus jeweils 7 bzw. 8 stündlichen Sammelperioden.

		Mo.	Di.	Mi.	Do.	Fr.	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x}_{tot}$
Proband 1	1.Woche	245	241	260	218	232	239	16	331
	2.Woche	324	521	390	451	432	424	73	
Proband 2	1.Woche	251	233	242	193	309	246	42	295
	2.Woche	473	-	413	246	-	377	118	
Proband 3	1.Woche	303	290	341	264	238	287	39	287
	2.Woche	-	-	-	-	-	-	-	
Proband 4	1.Woche	175	153	196	180	171	175	16	210
	2.Woche	266	330	274	234	122	245	77	
Proband 5	1.Woche	95	163	162	-	124	136	33	190
	2.Woche	240	305	242	251	126	233	65	
Proband 6	1.Woche	504	512	484	-	422	481	41	518
	2.Woche	707	573	561	382	-	556	133	
Proband 7	1.Woche	259	187	209	223	232	222	27	213
	2.Woche	244	190	315	125	149	205	76	
Proband 8	1.Woche	249	383	107	92	159	198	120	196
	2.Woche	145	229	213	174	212	195	34	
Proband 9	1.Woche	-	216	155	314	156	210	75	217
	2.Woche	300	248	316	146	105	223	94	
Proband 10	1.Woche	-	-	-	79	48	64	22	105
	2.Woche	97	158	137	140	76	122	34	

Tabelle 2: Tägliche, wöchentliche und zweiwöchentliche Toluoldurchschnittskonzentrationen der Raumluft (in ppm) an den einzelnen Arbeitsplätzen

2. Toluolblutkonzentration

2.1. Chromatogramm

Die nachfolgende Abbildung zeigt ein typisches Chromatogramm der gaschromatographischen Blutanalyse. Die Retentionszeit von Toluol wurde ebenfalls anhand der Eichung ermittelt. Benzol konnte auch in den Blutproben nicht nachgewiesen werden.

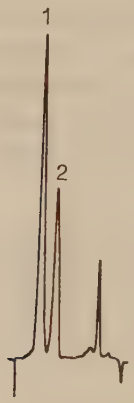


Abbildung 4: Chromatogramm der Toluolblutanalyse (1=Toluol, 2= Innerer Standard)

2.2. Meßergebnisse

Die Blutprobenentnahme zur Bestimmung der Toluolkonzentration erfolgte während diesen beiden aufeinanderfolgenden Wochen jeweils am Montag, Mittwoch und Freitag. Die Toluolblutkonzentrationen vor und nach der Arbeitsschicht sind in der Tabelle 3 dargestellt.

		Montag		Mittwoch		Freitag	
		vor der	nach Schicht	vor der	nach Schicht	vor der	nach Schicht
Proband 1	1.Woche	0,12	2,30	0,64	6,40	0,78	7,04
	2.Woche	0,31	10,42	1,51	9,29	1,51	8,06
Proband 2	1.Woche	0,24	4,34	0,62	5,50	0,63	8,70
	2.Woche	0,18	13,75	0,51	3,24	-	-
Proband 3	1.Woche	0,09	4,75	0,43	8,14	0,77	10,67
	2.Woche	-	-	-	-	-	-
Proband 4	1.Woche	0,12	2,76	0,40	6,64	0,54	3,99
	2.Woche	0,37	6,99	1,11	11,22	1,39	3,27
Proband 5	1.Woche	0,10	3,98	0,36	6,45	0,75	4,64
	2.Woche	0,07	17,10	0,83	12,58	0,81	9,78
Proband 6	1.Woche	0,06	5,97	1,64	6,42	-	-
	2.Woche	-	-	-	-	-	-
Proband 7	1.Woche	0,14	3,97	0,51	4,21	0,69	5,39
	2.Woche	0,20	13,36	1,30	8,56	0,81	7,14
Proband 8	1.Woche	0,11	3,34	0,28	5,80	0,29	4,20
	2.Woche	0,18	8,31	0,39	8,25	0,44	1,94
Proband 9	1.Woche	-	-	0,82	10,36	1,67	8,98
	2.Woche	0,57	11,25	1,36	20,31	2,29	4,91
Proband 10	1.Woche	-	-	0,84	1,71	0,30	2,09
	2.Woche	0,16	1,86	0,35	3,12	0,49	1,70

Tabelle 3: Toluolblutkonzentrationswerte (in µg/ml) vor und nach der Schicht im Verlauf von zwei Wochen

Die Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutkonzentrationswerte nach Arbeitsende von allen Versuchspersonen im Verlauf beider Wochen.

Zeitpunkt	n	$\bar{x}$	s_x
Montag 1	8	3,93	1,16
Mittwoch 1	10	6,16	2,26
Freitag 1	9	6,19	2,82
Montag 2	8	10,38	4,70
Mittwoch 2	8	9,57	5,50
Freitag 2	7	5,26	3,15

Tabelle 4: Mittelwert und Standardabweichung der Toluolblutkonzentration nach Arbeitsende (in µg/ml)

3. Hippursäurekonzentration im Urin

Im Verlauf dieser beiden Arbeitswochen sammelten die Probanden täglich den Schichturin. Die Hippursäurekonzentrationen sind in Tabelle 5 dargestellt.

		Mo.	Di.	Mi.	Do.	Fr.
Proband 1	1.Woche	1,65	1,68	2,43	0,65	2,05
	2.Woche	1,40	3,93	3,79	3,21	3,07
Proband 2	1.Woche	1,55	1,85	2,20	3,43	1,83
	2.Woche	1,80	-	3,64	3,50	-
Proband 3	1.Woche	1,78	3,14	4,14	3,57	2,10
	2.Woche	-	-	-	-	-
Proband 4	1.Woche	1,55	1,63	3,29	3,57	2,35
	2.Woche	1,83	2,60	2,20	1,88	1,53
Proband 5	1.Woche	1,70	4,00	2,93	-	2,43
	2.Woche	1,48	1,53	3,07	4,50	3,29
Proband 6	1.Woche	1,24	1,60	3,43	-	1,60
	2.Woche	2,00	2,79	1,60	3,57	-
Proband 7	1.Woche	1,60	1,30	1,73	3,14	1,65
	2.Woche	1,45	1,15	1,95	1,43	1,93
Proband 8	1.Woche	1,63	1,45	3,21	2,10	2,10
	2.Woche	1,55	2,03	3,14	1,78	3,36
Proband 9	1.Woche	-	1,13	2,15	3,36	1,90
	2.Woche	1,85	1,80	3,21	1,58	1,35
Proband 10	1.Woche	-	-	1,85	1,85	1,90
	2.Woche	1,00	1,60	3,07	2,12	1,35

Tabelle 5: Hippursäurekonzentration im Verlauf von zwei Wochen (in g/l)

Die Tabelle 6 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Hippursäurekonzentrationen im Schichturin.

Zeitpunkt		n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Montag	1	8	1,59	0,16
Dienstag	1	9	1,98	0,95
Mittwoch	1	10	2,74	0,78
Donnerstag	1	8	2,71	1,07
Freitag	1	10	1,99	0,27
Montag	2	9	1,60	0,31
Dienstag	2	8	2,18	0,89
Mittwoch	2	9	2,85	0,76
Donnerstag	2	9	2,62	1,09
Freitag	2	7	2,27	0,93

Tabelle 6: Mittelwert und Standardabweichung der Hippursäurekonzentration im Schichturin (in g/l)

4. Graphische Darstellung der Einzelergebnisse

In den folgenden Abbildungen 5 - 14 sind die Toluolkonzentrationen in der Raumluft, im Blut vor und nach der Exposition sowie die Hippursäureausscheidung im Schichturin für jeden einzelnen Probanden aufgezeichnet.

Zeichenerklärung:

Abszisse: Wochentage

Ordinate: T_L = ▲ = Toluolkonzentration in der Luft im Einatmungsbereich des Probanden (in ppm)

T_B = Toluolkonzentration im Blut (in µg/ml)

a) T_{B1} = □ = Toluolkonzentration im Blut vor der Exposition (in µg/ml)

b) T_{B2} = ■ = Toluolkonzentration im Blut nach der Exposition (in µg/ml)

HS = ▩ = Hippursäureausscheidung im Schichturin (in g/l)

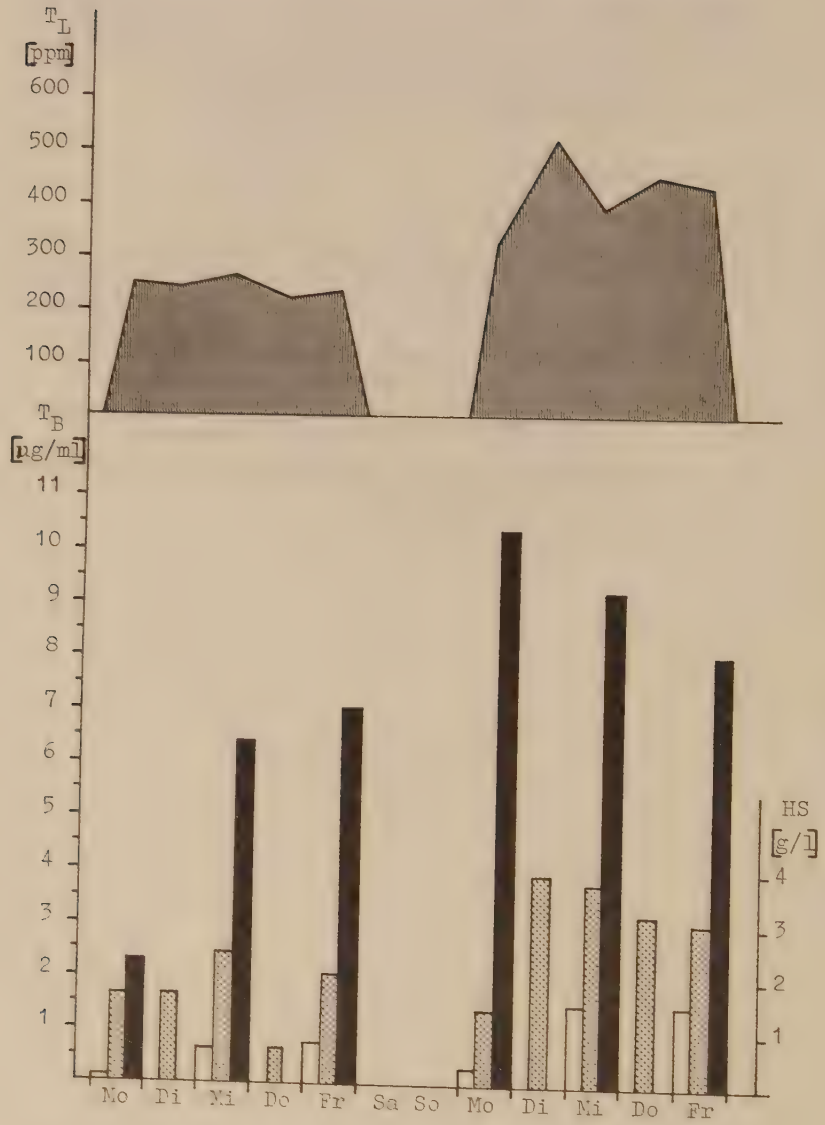


Abbildung 5: Proband 1 (□= T_{B1}, ■= T_{B2}, ▨= HS)

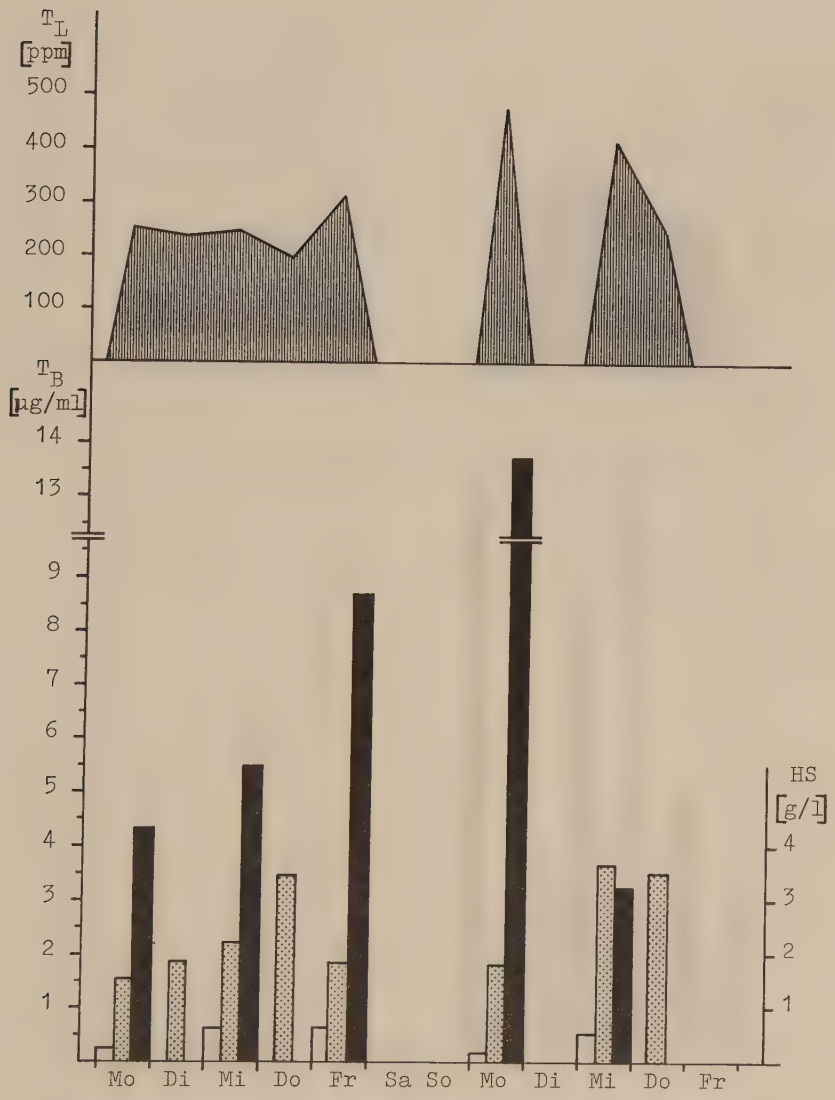


Abbildung 6: Proband 2 (□= T_{B1}, ■= T_{B2}, ▨= HS)

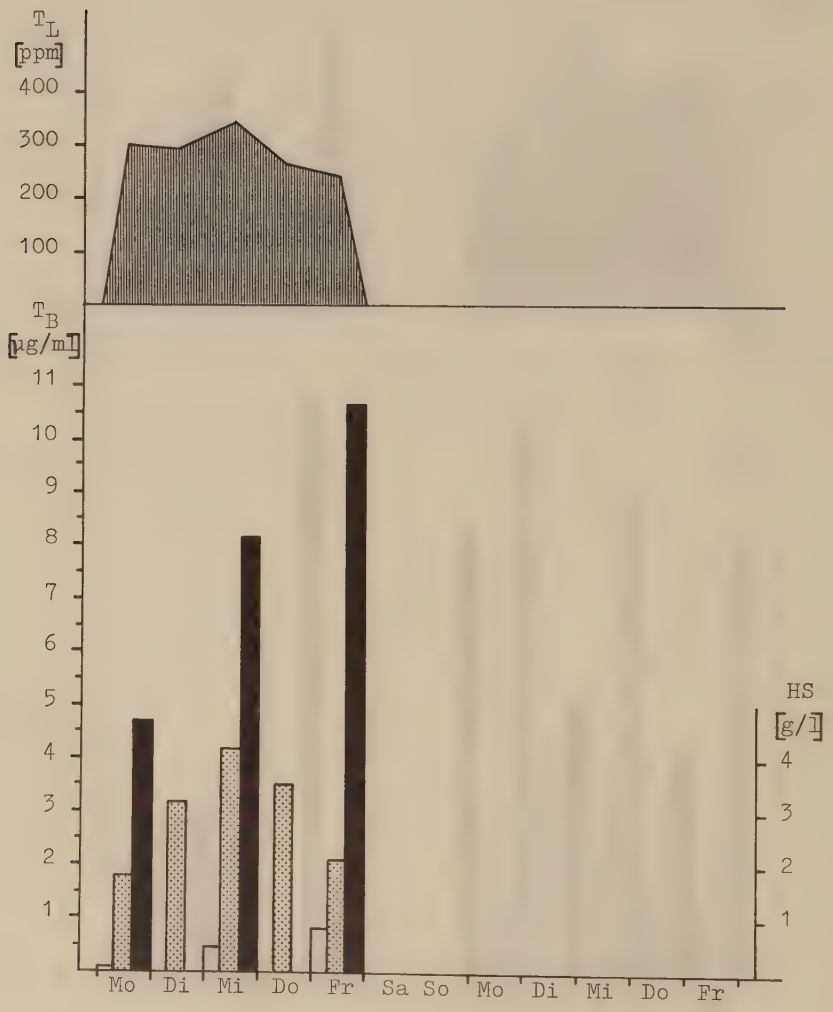


Abbildung 7: Proband 3 (□= T_{B1}, ■= T_{B2}, ▨= HS)

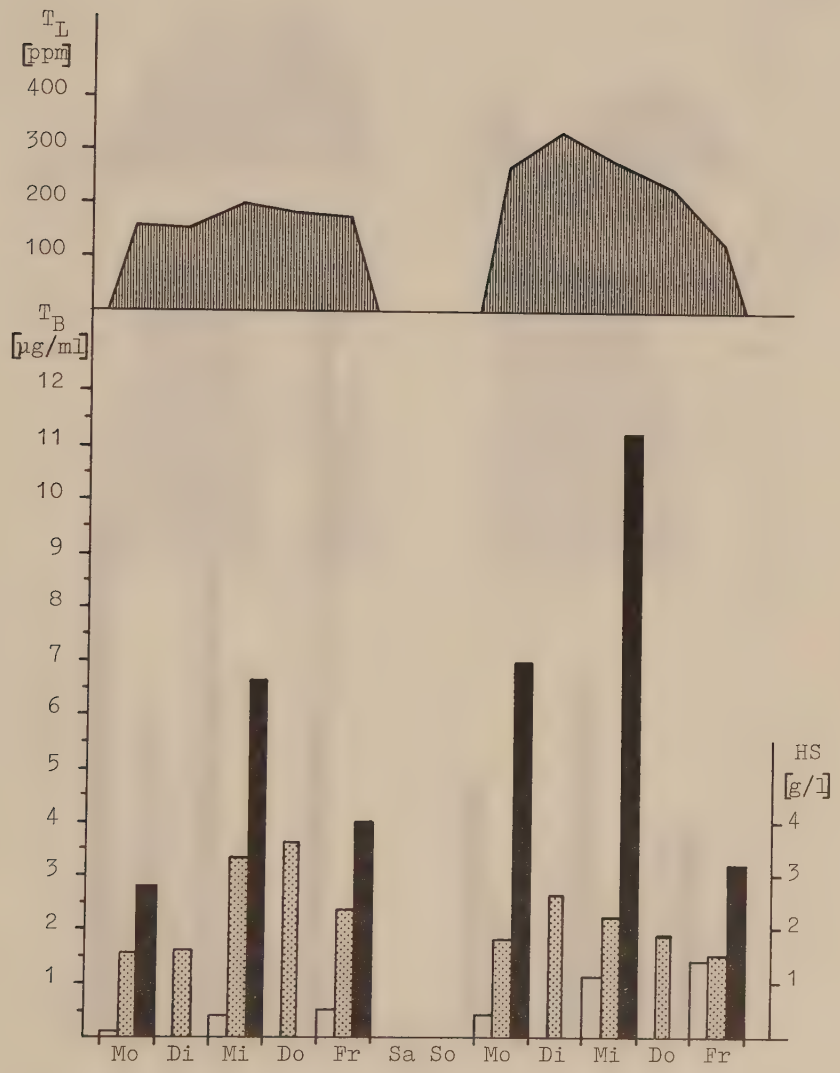


Abbildung 8: Proband 4 (□= T_{B1}, ■= T_{B2}, ▨= HS)

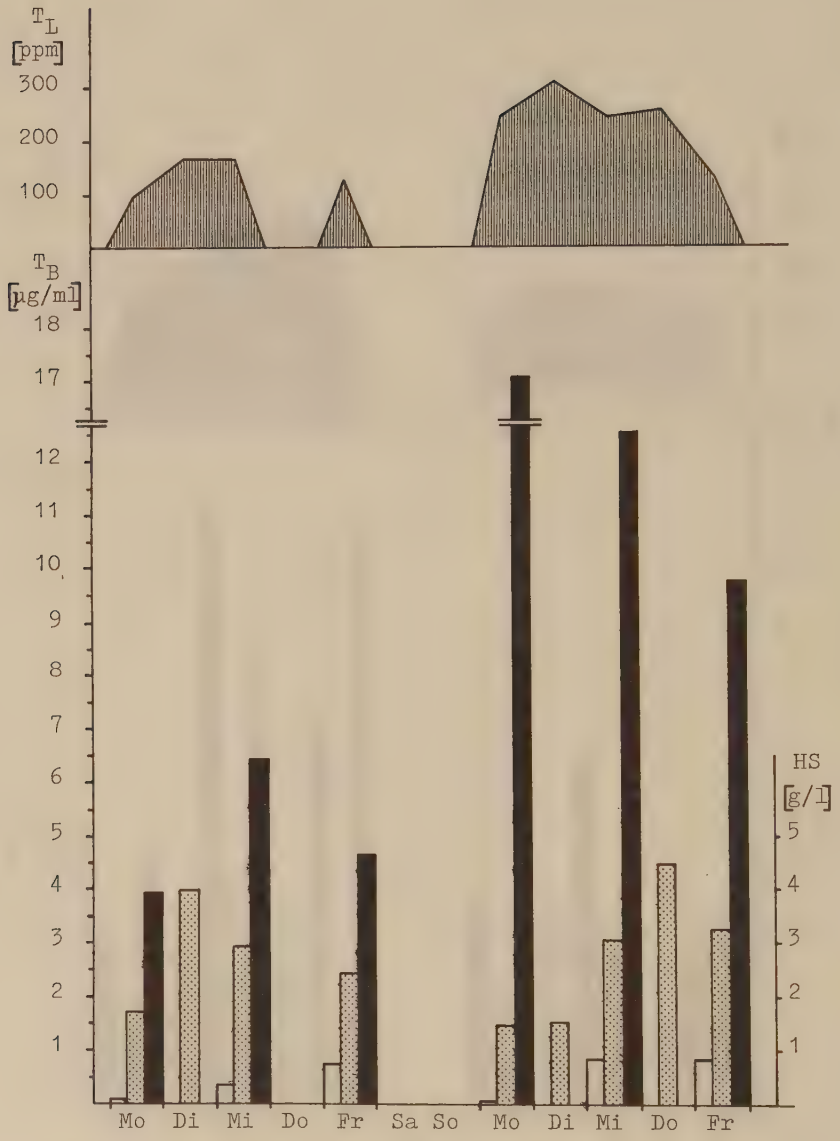


Abbildung 9: Proband 5 (□= T_{B1}, ■= T_{B2}, ▨= HS)

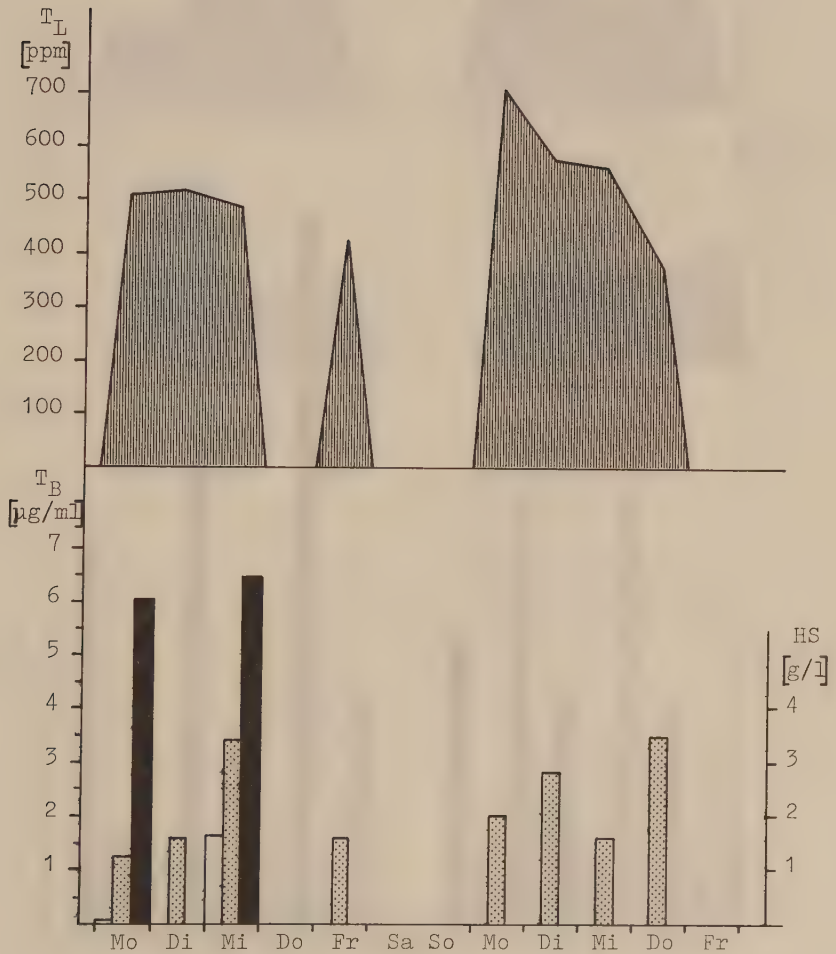


Abbildung 10: Proband 6 (□= T_{B1}, ■= T_{B2}, ▨= HS)

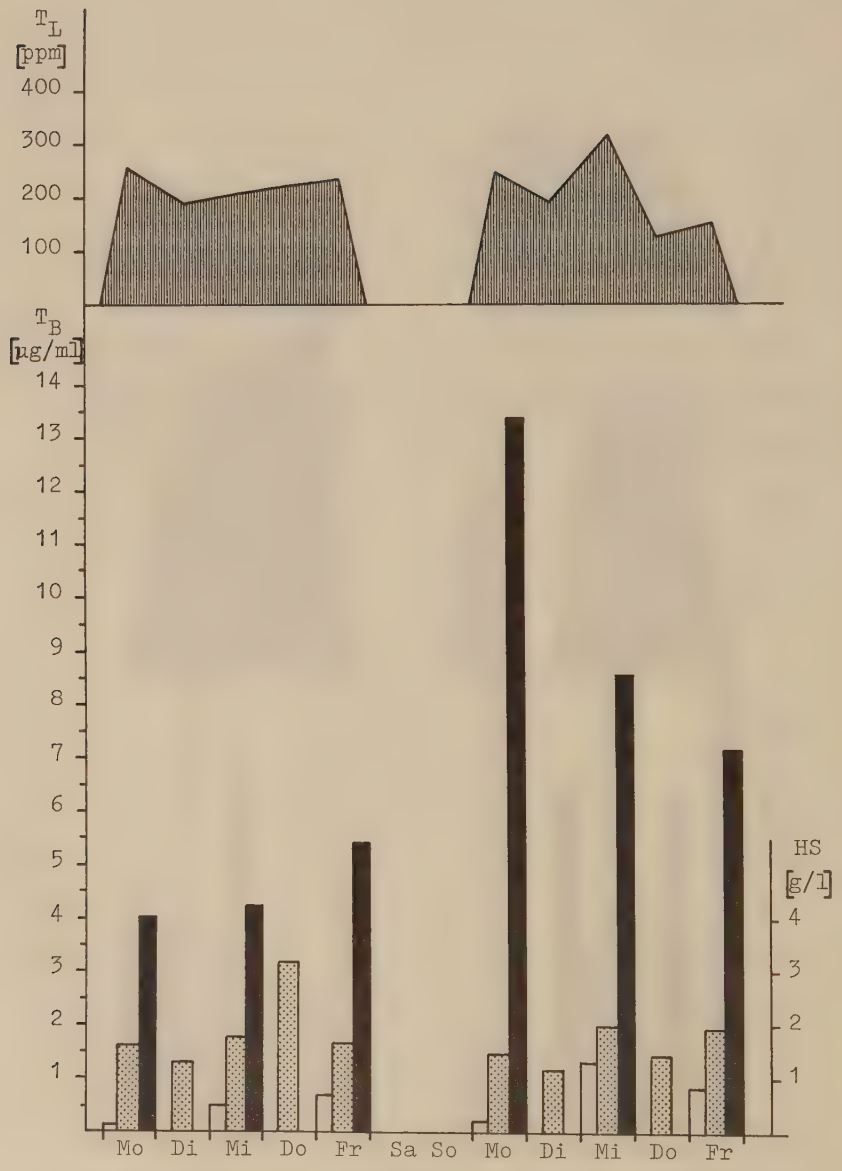


Abbildung 11: Proband 7 (□= T_{B1}, ■= T_{B2}, ▨= HS)

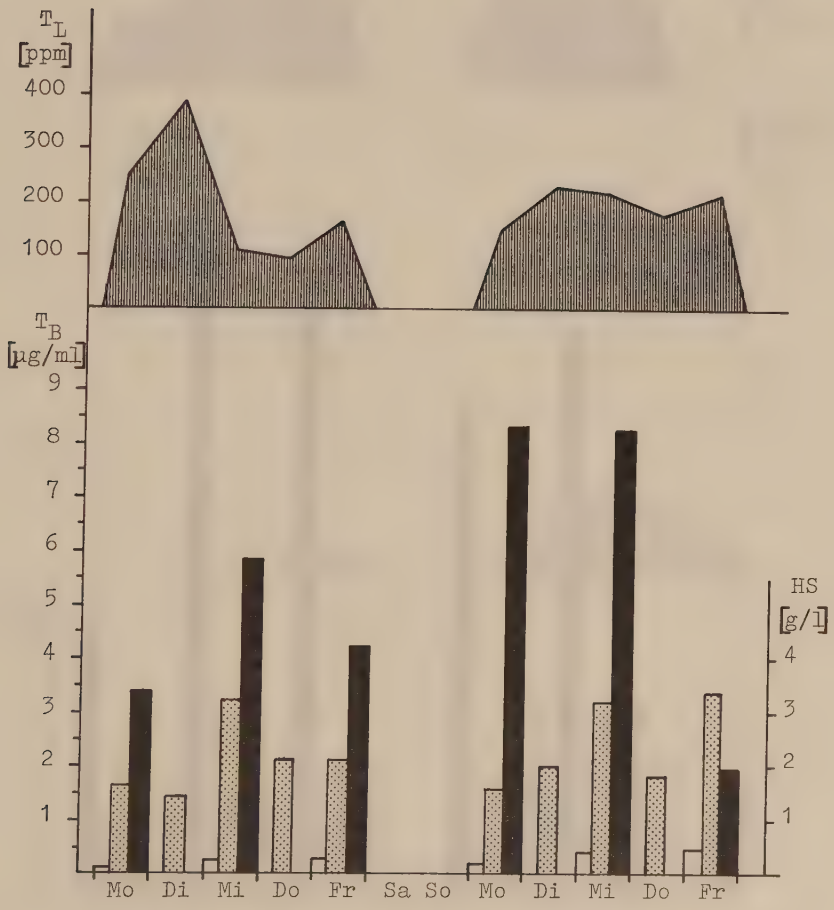


Abbildung 12: Proband 8 (□= T_{B1}, ■= T_{B2}, ▨= HS)

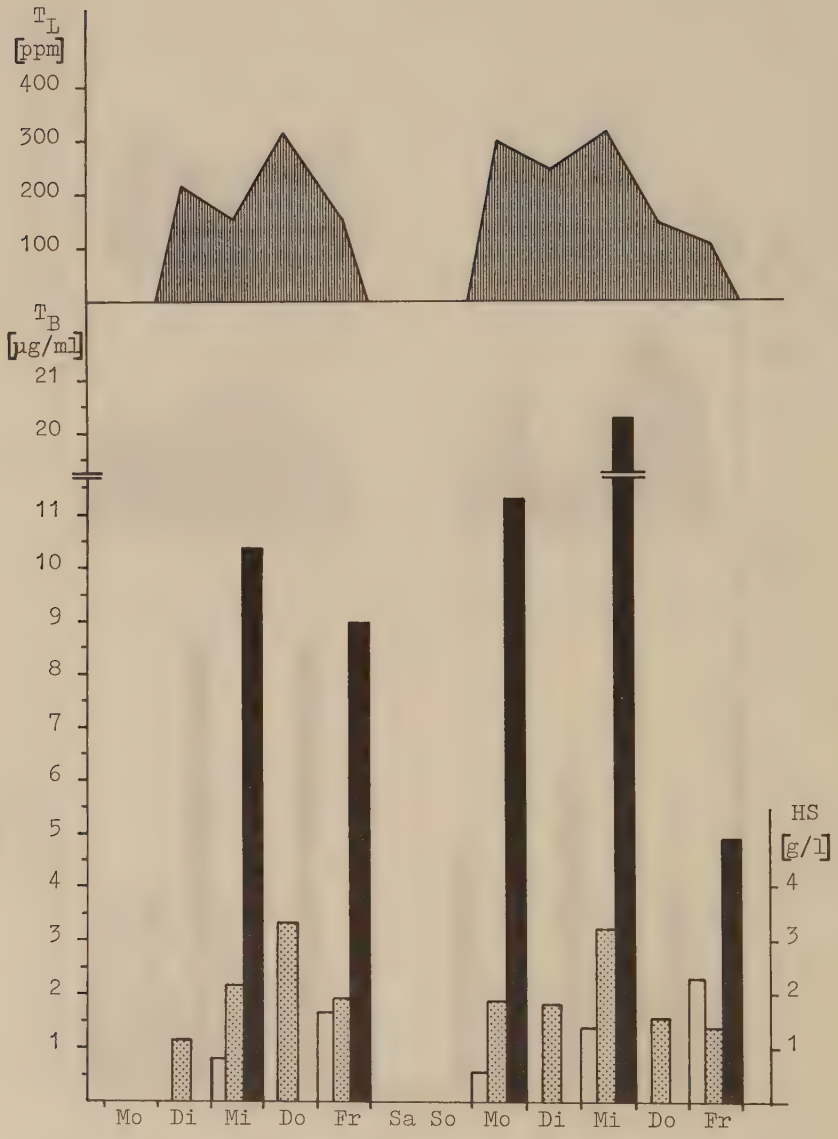


Abbildung 13: Proband 9 (□= T_{B1}, ■= T_{B2}, ▨= HS)

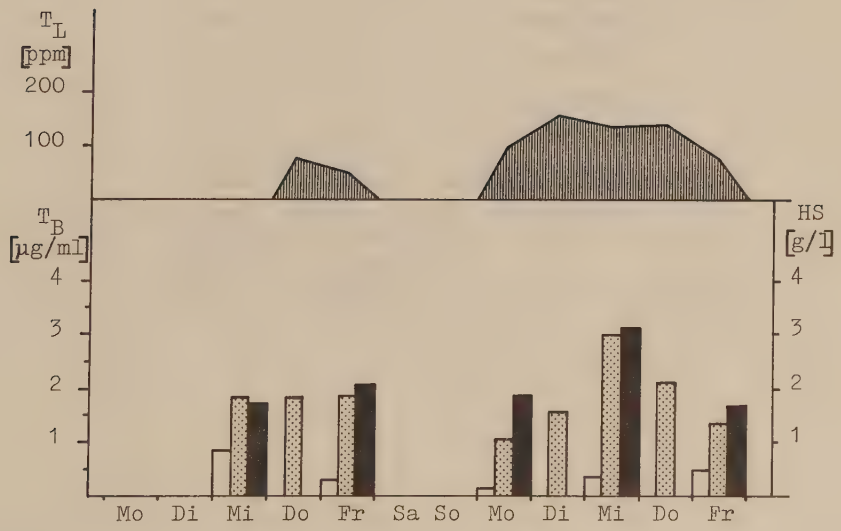


Abbildung 14: Proband 10 (□= T_{B1}, ■= T_{B2}, ▨= HS)

5. Untersuchungen zur Toluolkumulation im Blut

5.1. Blutkonzentrationswerte vor Arbeitsbeginn

Ob Toluol im expositionsfreien Intervall in ausreichender Menge ausgeschieden wird oder bei Langzeitexponierten im Körper kumuliert, läßt sich unter den gegebenen Umständen am zuverlässigsten an der Blutkonzentration unmittelbar vor der erneuten Toluolbelastung ablesen. Die Tabelle 7 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutkonzentrationswerte vor Arbeitsbeginn von allen Versuchspersonen im Verlauf dieser beiden Wochen, die Tabelle 8 die Mittelwerte und Standardabweichungen der Versuchspersonen, deren Expositionshöhe im Bereich des MAK-Wertes lag (Expositionshöhe 190 - 217 ppm bei Proband 4, 5, 7, 8, 9). Die Abbildungen 15 und 16 zeigen diesen Sachverhalt graphisch.

Zeitpunkt	n	$\bar{x}$	s_x
Montag 1	8	0,12	0,05
Mittwoch 1	10	0,65	0,39
Freitag 1	9	0,71	0,40
Montag 2	8	0,26	0,16
Mittwoch 2	8	0,92	0,46
Freitag 2	7	1,11	0,66

Tabelle 7: Mittelwert und Standardabweichung der Toluolblutkonzentration vor Arbeitsbeginn (in µg/ml)

Zeitpunkt	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Montag 1	4	0,12	0,02
Mittwoch 1	5	0,47	0,21
Freitag 1	5	0,79	0,52
Montag 2	5	0,28	0,20
Mittwoch 2	5	1,00	0,40
Freitag 2	5	1,15	0,72

Tabelle 8: Mittelwert und Standardabweichung der Toluolblutkonzentration vor Arbeitsbeginn der Probanden 4, 5, 7, 8, 9 (in µg/ml)

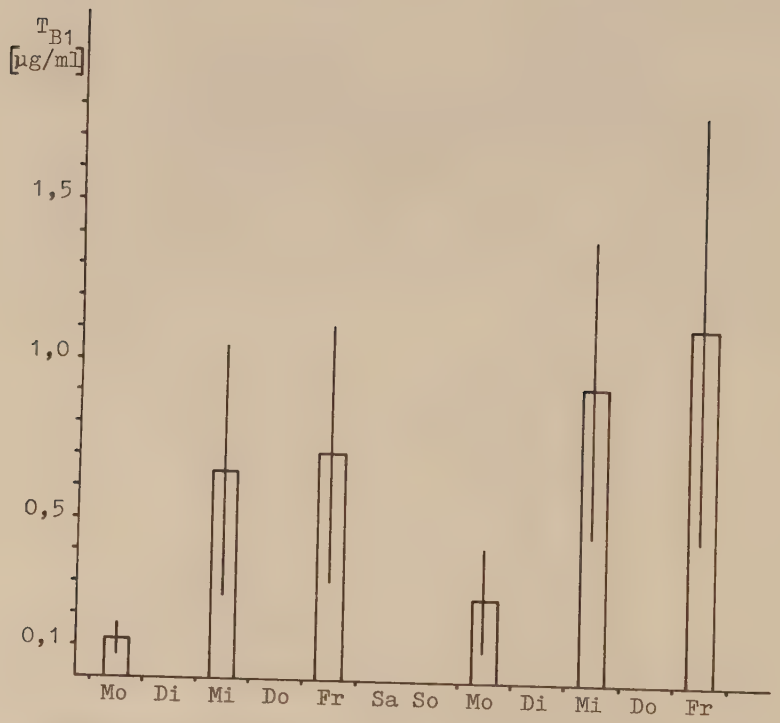


Abbildung 15: Mittelwerte und Standardabweichungen der Toluolblutkonzentrationswerte vor Arbeitsbeginn von allen untersuchten Personen

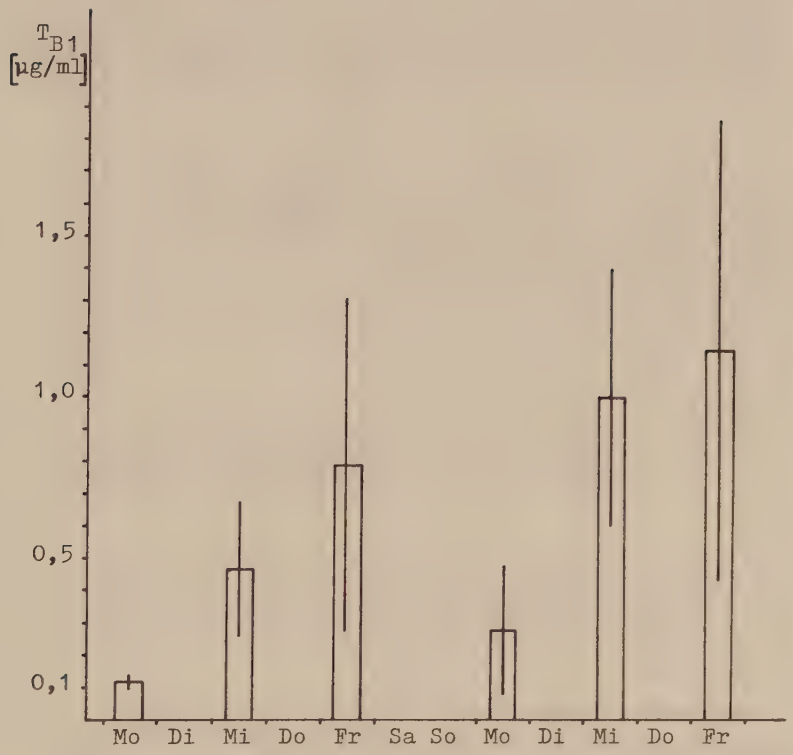


Abbildung 16: Mittelwerte und Standardabweichungen der Toluolblutkonzentrationswerte vor Arbeitsbeginn der Probanden 4, 5, 7, 8 und 9, deren Toluolbelastung im MAK-Bereich lag

5.2. t-Test

5.2.1. t-Test für unabhängige Stichproben

Zur statistischen Absicherung der schon an den Mittelwerten erkennbaren Kumulation wurden die jeweiligen Wochentage mit Hilfe des t-Testes für unabhängige Stichproben verglichen. Dieser Test wurde sowohl mit den Werten von allen Probanden als auch mit den Werten der Probanden, deren Luftexposition im MAK-Wertbereich lag durchgeführt. Die Tabellen 9 und 10 zeigen diese Vergleiche.

Vergleichstage	n_1	n_2	df	t	$t_{p=0,005}$	$t_{p=0,001}$
Mo_1 - Mi_1	8	10	16	3,7649	3,2520	
Mi_1 - Fr_1	10	9	17	0,3235		
Mo_1 - Fr_1	8	9	15	4,0811		4,073
Mo_2 - Mi_2	8	8	14	3,8426	3,3257	
Mi_2 - Fr_2	8	7	13	0,6352		
Mo_2 - Fr_2	8	7	13	3,5311	3,3725	

Tabelle 9: Vergleich der Mittelwerte der Blutkonzentrationen vor Arbeitsbeginn von allen Probanden

Vergleichstage	n_1	n_2	df	t	$t_{p=0,05}$	$t_{p=0,02}$	$t_{p=0,01}$
Mo_1 - Mi_1	4	5	7	3,3327		2,998	
Mi_1 - Fr_1	5	5	8	1,2433			
Mo_1 - Fr_1	4	5	7	2,5222	2,3646		
Mo_2 - Mi_2	5	5	8	3,6334			3,3554
Mi_2 - Fr_2	5	5	8	0,4064			
Mo_2 - Fr_2	5	5	8	2,5966	2,3060		

Tabelle 10: Vergleich der Mittelwerte der Blutkonzentrationen vor Arbeitsbeginn der Probanden 4, 5, 7, 8 und 9

Diese Berechnungen ergeben, wenn alle Werte verwendet werden, eine hochsignifikante Konzentrationszunahme von Montag auf die folgenden Tage, nicht dagegen von Mittwoch auf Freitag. Hier ist der Anstieg jeweils nur geringfügig und nicht signifikant. Auch im Falle der Werte der Probanden 4, 5, 7, 8 und 9, die im MAK-Wertbereich exponiert waren, ergibt sich eine signifikante Konzentrationszunahme, allerdings auf einem niedrigeren Niveau.

5.2.2. t-Test für gepaarte Stichproben

Mit Hilfe des gepaarten t-Testes wurde untersucht, ob zwischen den korrespondierenden Wochentagen der ersten und zweiten Woche ein signifikanter Unterschied besteht, innerhalb dieser beiden Wochen also eine tatsächliche Kumulation stattfindet. Die Tabelle 11 zeigt diesen Vergleich.

Vergleichstage	df	t	$t_{p=0,025}$
Mo_1 - Mo_2	5	1,6196	
Mi_1 - Mi_2	7	2,1253	
Fr_1 - Fr_2	6	3,1009	2,9687

Tabelle 11: Vergleich der korrespondierenden Konzentrationswerte

Diese Berechnungen ergeben nur im Vergleich Freitag 1 zu Freitag 2 einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte.

6. Korrelationsberechnungen

6.1. Regressionsanalyse und Berechnungen

In den folgenden Tabellen 12, 13 und 15 sind die Korrelationskoeffizienten und das jeweilige Signifikanzniveau für den Zusammenhang zwischen der Toluolkonzentration in der Luft und im biologischen Material dargestellt. Da die Fragestellung lautet, ob sich aus den Konzentrationen im biologischen Material Rückschlüsse auf die Luftkonzentrationen ziehen lassen können, ist in allen Fällen die Blut- bzw. die Urinkonzentration die unabhängige, die Luftkonzentration dagegen die abhängige Variable. Als Blutparameter wurden einerseits die Toluolkonzentration am Ende der Schicht, andererseits - wegen der unter D) 5.2.1. nachgewiesenen Kumulation - der Konzentrationsanstieg im Verlauf des Tages, also die Differenz zwischen Ende und Anfang der Schicht geprüft. Da anzunehmen ist, daß das Körperfett Einfluß auf die Kinetik des hochlipophilen Toluols hat (25,75,95) wurde in den Tabellen 14 und 16 der gleiche Zusammenhang zwischen der Toluolluftkonzentration einerseits und dem Anstieg der Toluolblutkonzentration bzw. der Hippursäurekonzentration im Urin andererseits bezogen auf die Körperoberfläche - ausgedrückt durch den Quotienten Blutkonzentrationsanstieg/Körperoberfläche bzw. Hippursäurekonzentration/Körperoberfläche - dargestellt. Die Tabelle 17 zeigt die Korrelationskoeffizienten der Regressionsanalyse zwischen der Blutkonzentration am Schichtende und der Hippursäureausscheidung im Schichturin. Tabelle 18 zeigt den Zusammenhang zwischen der Körperoberfläche und der Toluolblutkonzentration vor Arbeitsbeginn.

6.2. Korrelation zwischen der Toluolluftkonzentration und der Toluolblutkonzentration am Ende der Schicht

Die Tabelle 12 zeigt die Korrelationskoeffizienten der drei Funktionsansätze Lineare Regression (= Lin.R.), Exponentialkurvenanpassung (= Exp.), und Kurvenanpassung an eine Potenzfunktion (= Pot.) zwischen der Toluolluft- und der Toluolblutkonzentration.

Probennahme	n	Lin.R. r =	Exp. r =	Pot. r =	Signifikanzniveau p=0,05	p=0,01	p=0,001
Mo_1	8	0,6856	0,5191	0,4354			
Mi_1	9	0,0141	0,0283	0,0141			
Fr_1	9	0,7011	0,6989	0,8178	0,6664	0,7977	
Mo_1-Fr_1	26	0,2149	0,2789	0,3596			
Mo_2	8	0,5795	0,6790	0,7673	0,7067		
Mi_2	8	0,1039	0,2274	0,2561			
Fr_2	7	0,3533	0,3730	0,3752			
Mo_2-Fr_2	23	0,4463	0,5283	0,5840	0,4132	0,5256	
Mo_1-Fr_2	49	0,3565	0,4123	0,4822	0,2816	0,3646	0,4558

Tabelle 12: Korrelationskoeffizienten der Regressionsanalyse zwischen Toluolluft- und Blutkonzentration am Schichtende ($^{+}$=b neg.)

Die Abbildung 17 zeigt exemplarisch sämtliche Wertepaare der Toluolluftkonzentrationen und der Blutkonzentrationen nach Schichtende im Verlauf der beiden Wochen als Anpassung an eine Potenzfunktion ($r=0,4822$; $p < 0,001$).

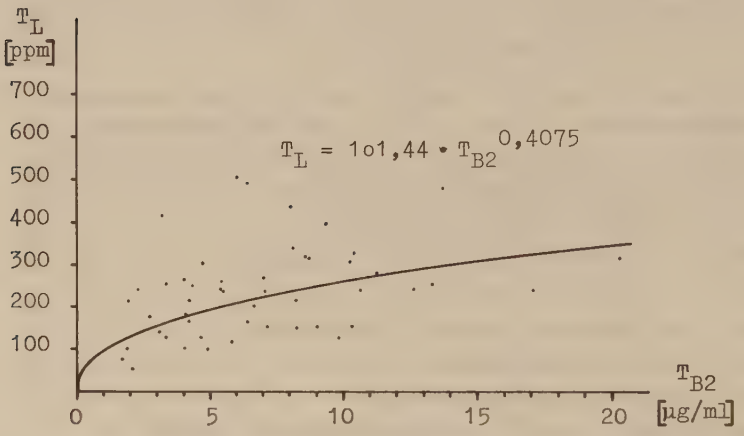


Abbildung 17: Toluolluftkonzentration ($=T_L$) und Toluolblutkonzentration nach Schichtende ($=T_{B2}$) im Verlauf von zwei Wochen als Anpassung an eine Potenzfunktion

6.3. Korrelation zwischen der Toluolluftkonzentration und dem Konzentrationsanstieg im Blut bzw. dem Konzentrationsanstieg im Blut pro Körperoberfläche

Als Blutparameter wurden einerseits der Konzentrationsanstieg im Blut im Tagesverlauf, andererseits, da anzunehmen ist, daß das Körperfett Einfluß auf die Toluolkinetik hat, der Konzentrationsanstieg im Blut bezogen auf die Körperoberfläche geprüft. Die Tabellen 13 und 14 zeigen diesen Sachverhalt.

Probennahme	n	Lin.R. r =	Exp. r =	Pot. r =	Signifikanzniveau p=0,05	p=0,01	p=0,001
Mo_1	8	0,6924	0,5204	0,4336			
Mi_1	9	0,2002	0,1924$^+$	0,1865$^+$			
Fr_1	9	0,7417	0,7223	0,8406	0,6664	0,7977	
Mo_1-Fr_1	26	0,2095	0,2816	0,3720			
Mo_2	8	0,5684	0,6645	0,7618	0,7067		
Mi_2	8	0,0616	0,1863	0,2074			
Fr_2	7	0,3326	0,3635	0,4246			
Mo_2-Fr_2	23	0,4368	0,5222	0,6017	0,4132	0,5256	
Mo_1-Fr_2	49	0,3506	0,4110	0,4991	0,2816	0,3646	0,4558

Tabelle 13: Korrelationskoeffizienten der Regressionsanalyse zwischen der Toluolluftkonzentration und dem Konzentrationsanstieg im Blut ($^+$=b neg.)

Proben-nahme	n	Lin.R. r =	Exp. r =	Pot. r =	Signifikanzniveau p=0,05	p=0,01	p=0,001
Mo_1	8	0,7672	0,6101	0,5001			
Mi_1	9	0,0332$^+$	0,0592$^+$	0,0316$^+$			
Fr_1	9	0,7491	0,7125	0,8362	0,6664	0,7977	
Mo_1-Fr_1	26	0,3288	0,3676	0,4473	0,3882		
Mo_2	8	0,5986	0,6679	0,7536	0,7067		
Mi_2	8	0,0714	0,1926	0,2518			
Fr_2	7	0,2496	0,2992	0,3936			
Mo_2-Fr_2	23	0,4328	0,5110	0,6037	0,4132	0,5256	
Mo_1-Fr_2	49	0,3831	0,4323	0,5285	0,2816	0,3646	0,4558

Tabelle 14: Korrelationskoeffizienten der Regressionsanalyse zwischen der Toluolluftkonzentration und dem Konzentrationsanstieg im Blut pro Körperoberfläche ($^+$=b neg.)

6.4. Korrelation zwischen der Toluolluftkonzentration und der Hippursäureausscheidung bzw. der Hippursäureausscheidung pro Körperoberfläche

Die Tabelle 15 zeigt die Korrelationskoeffizienten der Regressionsanalyse zwischen der Toluolluftkonzentration und der Hippursäureausscheidung im Urin.
Tabelle 16 gibt diesen Sachverhalt unter Berücksichtigung der Körperoberfläche der Probanden - ausgedrückt durch den Quotienten Hippursäurekonzentration/Körperoberfläche - wieder.

Probennahme	n	Lin.R. r =	Exp. r =	Pot. r =	Signifikanzniveau p=0,05	p=0,01	p=0,001
Mo_1	8	0,7080$^+$	0,5714$^+$	0,5894$^+$			
Di_1	9	0,2119$^+$	0,2247$^+$	0,1712$^+$			
Mi_1	9	0,4057	0,3134	0,2715			
Do_1	8	0,4193	0,4266	0,2366			
Fr_1	10	0,5512$^+$	0,3632$^+$	0,3811$^+$			
Mo_1-Fr_1	44	0,0387$^+$	0,0100$^+$	0,0566$^+$			
Mo_2	9	0,7342	0,8047	0,7997	0,6664	0,7977	
Di_2	8	0,8301	0,8219	0,8207	0,7067		
Mi_2	9	0,2865$^+$	0,2276$^+$	0,3158$^+$			
Do_2	9	0,6401	0,7084	0,7582	0,6664	0,7977	
Fr_2	7	0,5892	0,6835	0,7100	0,7545		
Mo_2-Fr_2	42	0,3297	0,3965	0,4357	0,3044	0,3932	
Mo_1-Fr_2	86	0,1822	0,2117	0,2012	0,2120		

Tabelle 15: Korrelationskoeffizienten der Regressionsanalyse zwischen der Toluolluftkonzentration und der Hippursäureausscheidung im Schichturin ($^+$=b neg.)

Proben-nahme	n	Lin.R. r =	Exp. r =	Pot. r =	Signifikanzniveau p=0,05	p=0,01	p=0,001
Mo_1	8	0,0200	0,0985	0,0927			
Di_1	9	0,0866$^+$	0,1000$^+$	0,0245$^+$			
Mi_1	9	0,6036	0,4764	0,4071			
Do_1	8	0,4579	0,4636	0,2520			
Fr_1	10	0,0616$^+$	0,1000	0,1233			
Mo_1-Fr_1	44	0,1077	0,1170	0,0735			
Mo_2	9	0,8396	0,8271	0,8135	0,6664	0,7977	
Di_2	8	0,9283	0,8998	0,8780		0,8343	
Mi_2	9	0,1025$^+$	0,0490$^+$	0,1225$^+$			
Do_2	9	0,6005	0,6716	0,7085	0,6664		
Fr_2	7	0,4818	0,6117	0,6579			
Mo_2-Fr_2	42	0,3937	0,4461	0,4930	0,3044	0,3932	0,4896
Mo_1-Fr_2	86	0,2718	0,2905	0,2883	0,2120	0,2764	

Tabelle 16: Korrelationskoeffizienten der Regressionsanalyse zwischen der Toluolluftkonzentration und der Hippursäureausscheidung im Schichturin pro Körperoberfläche ($^+$=b neg.)

6.5. Korrelation zwischen der Toluolblutkonzentration am Ende der Schicht und der Hippursäureausscheidung im Urin

Tabelle 17 zeigt die Korrelationskoeffizienten der Regressionsanalyse zwischen der Toluolblutkonzentration am Schichtende und der Hippursäureausscheidung im Schichturin.

Probennahme	n	Lin.R. r =	Exp. r =	Pot. r =	Signifikanzniveau p=0,05	p=0,01	p=0,001
Mo_1	8	0,4963$^+$	0,4060$^+$	0,4393$^+$			
Mi_1	10	0,4273	0,5005	0,5340			
Fr_1	9	0,2078$^+$	0,1587$^+$	0,1470$^+$			
Mo_1-Fr_1	27	0,3587	0,3924	0,3965	0,3809		
Mo_2	8	0,4330	0,6216	0,6903			
Mi_2	8	0,1100$^+$	0,2211$^+$	0,2078$^+$			
Fr_2	7	0,4343	0,3167	0,3569			
Mo_2-Fr_2	23	0,0469	0,0678	0,1367			
Mo_1-Fr_2	50	0,1559	0,2007	0,2278	0,2787		

Tabelle 17: Korrelationskoeffizienten der Regressionsanalyse zwischen der Toluolblutkonzentration am Schichtende und der Hippursäureausscheidung im Schichturin ($^+$=b neg.)

6.6. Korrelation zwischen der Körperoberfläche der Probanden und der Toluolblutkonzentration vor Schichtbeginn

Tabelle 18 zeigt den Zusammenhang zwischen den Parametern Körperoberfläche der Probanden und Toluolblutkonzentration vor Schichtbeginn. Diese Regressionsanalyse soll zeigen, ob Toluol bei Adipösen im subkutanen Fettgewebe in größeren Mengen gespeichert und dann aber auch verzögert wieder aus diesen Depots abgegeben wird. Als Parameter für diese subkutanen Fettdepots diente uns die Körperoberfläche, da uns andere Meßmöglichkeiten nicht zur Verfügung standen.

Probennahme	n	Lin.R. r =	Exp. r =	Pot. r =	Signifikanzniveau p=0,05	p=0,01	p=0,001
Mo_1	8	0,0678$^+$	0,0557$^+$	0,1338			
Mi_1	10	0,4872$^+$	0,5213$^+$	0,4279$^+$			
Fr_1	9	0,2166$^+$	0,2154$^+$	0,2064$^+$			
Mo_2	8	0,0548	0,0539	0,0510			
Mi_2	8	0,1985	0,1857	0,1500			
Fr_2	7	0,1345	0,0469	0,1304			

Tabelle 18: Korrelationskoeffizienten der Regressionsanalyse zwischen der Körperoberfläche der Probanden und der Toluolblutkonzentration vor Schichtbeginn ($^+$=b neg.)

E) Diskussion

1.

Die vorliegenden Toluolkonzentrationen in der Raumluft wurden durch "personal air sampling", also einer personenbezogenen Meßmethode ermittelt. Diese Meßtechnik hat integrierenden Charakter; sie erfaßt zwar von allen bekannten Meßmethoden am zuverlässigsten die Gesamtdosis der erlittenen Schadstoffbelastung in dem gemessenen Zeitraum, da sie im Atembereich der Versuchspersonen mißt, gibt aber keinen Aufschluß über den kurzfristigen Konzentrationsablauf, insbesondere über Konzentrationsspitzen während der Sammelperiode. Tabelle 2 zeigt die durchschnittliche tägliche Expositionshöhe, der die Probanden an ihren Arbeitsplätzen ausgesetzt waren und die große Spannweite der individuellen Toluolbelastung. Der niedrigste Tagesdurchschnitt lag bei 48 ppm, der höchste bei 707 ppm. Der zulässige MAK-Wert von 200 ppm wurde also in mehreren Fällen um ein Vielfaches überschritten.

Diese unterschiedliche Expositionshöhe der einzelnen Probanden hängt im wesentlichen von deren Tätigkeit und dem jeweiligen Arbeitsanfall ab. Proband 6 beispielsweise war im Verlauf dieser beiden Wochen am stärksten mit Toluol belastet. Er bediente die Mischmaschine und war beim Überprüfen des Inhaltes und beim Entladen hochkonzentrierten Toluoldämpfen ausgesetzt. Proband 7 hatte als Gehilfe an dieser Mischmaschine erheblich niedrigere Werte, weil er nur zu Hilfsdiensten herangezogen wurde. Die Toluolbelastung der übrigen Probanden war insgesamt geringer, da das Toluol zum größten Teil aus dem Kunststoff-Toluol-Gemisch bereits abgedampft war, bevor es zur Weiterverarbeitung zu ihnen gelangte. Die Probanden 4 und 5 weisen im Vergleich zu den Probanden 1, 2 und 3 wesentlich niedrigere Expositionswerte auf, weil an ihrem Arbeitsplatz eine zusätzliche Bodenabsaugung vorhanden war. Proband 8, der in der "Mischküche" die anderen Materialien bereitstellte, war nur dann exponiert, wenn er Toluol in die mit Kaut-

schuk bereitgestellten Fässer abfüllte. Proband 9 half als Meister an den verschiedenen Maschinen kurzfristig aus; trotzdem wurde auch bei ihm der MAK-Wert an einigen Tagen überschritten. Proband 10 zeigte als Messhelfer erwartungsgemäß die niedrigsten Expositionswerte. Die Tatsache, daß er nicht dauernd in der Halle anwesend, mit den verschiedenen Arbeitsabläufen sehr viel seltener konfrontiert war und trotzdem solche Werte erreichte, läßt auf eine relativ hohe Toluolkonzentration in der gesamten Halle schließen. Die durchschnittlich höheren Raumluftwerte in der zweiten Woche sind durch den höheren Arbeitsanfall bedingt.

Zur Frage einer möglichen Kumulation ist nach diesen kasuistischen Ausführungen wichtig festzuhalten, daß die Arbeiter sehr unterschiedlichen und rasch wechselnden körperlichen Belastungen ausgesetzt waren, daß sich also auch das Atemminutenvolumen ständig änderte. Zusammen mit den häufigen Expositionsänderungen ist also trotz exakter Messung im Atembereich eine Abschätzung der tatsächlichen Toluolaufnahme und damit der Kumulation allein aus den Luftkonzentrationen nicht zuverlässig möglich. Aus diesem Grunde dürfte die Toluolkonzentration im Blut der wesentlich bessere Parameter für eine mögliche Toluolkumulation im Organismus darstellen. Analysiert man unter diesem Aspekt die Toluolblutkonzentrationen vor Arbeitsbeginn am ersten Tag der Untersuchungsperiode, so lagen - mit einer leicht erhöhten Ausnahme - alle Werte in dem von SZADKOWSKI und Mitarbeitern (88) angegebenen Normbereich. Trotz der geschilderten unterschiedlichen Arbeitsgänge und Schadstoffbelastungen ist aber im weiteren Verlauf bei allen Arbeitern auch bei geringer Toluolbelastung, gemessen an der Toluolkonzentration vor Arbeitsbeginn, eine deutliche Kumulation im Blut nachzuweisen, die sich in der folgenden Woche fortsetzt (Tabelle 3, 7 und 8). Der Unterschied der Mittelwerte zwischen Montag- und Mittwochmorgen sowie zwischen Montag- und Freitagmorgen ist jeweils hochsignifikant (Tabelle 9, $p < 0{,}005$). Dies bedeutet im Gegensatz

zu den Untersuchungen von v. OETTINGEN (67) und von TEISINGER und SRBOVA (89), daß die Zeitspanne nach Arbeitsende bis zum erneuten Arbeitsbeginn, also ca. 16 Stunden, nicht ausreichte, um das in den Organismus aufgenommene Toluol in ausreichendem Maße zu eliminieren; vielmehr summiert sich die tägliche Toluolaufnahme zu dem noch vorhandenen Rest im Blut. Darüberhinaus fällt auf, daß die Werte der zweiten Woche im Durchschnitt deutlich über den korrespondierenden Werten der ersten Woche liegen. Diese Unterschiede sind für Mittwoch und Freitag sicherlich zum Teil durch die höhere Toluolexposition der zweiten Woche zu erklären. Der mehr als doppelt so hohe Wert des zweiten Montags ist damit allerdings nicht einzuordnen. Da der Unterschied jedoch nicht signifikant und außerdem die Toluolbelastung der unserer Untersuchung vorausgegangenen Woche nicht bekannt ist, möchte ich mit einer Deutung zurückhaltend sein, keinesfalls daraus jedoch eine zwangsläufige Kumulation über das freie Wochenende ableiten. Untersucht man lediglich die Versuchspersonen, die bei durchschnittlichen Luftkonzentrationen von 190 - 217 ppm, also im Bereich des MAK-Wertes von 200 ppm gearbeitet haben, so läßt sich eine ähnliche Kumulation nachweisen (Tabelle 10).

Diese von uns gefundene relativ starke Kumulation sowohl bei höheren Konzentrationen als auch im MAK-Wertbereich überrascht. BRUGNONE und Mitarbeiter (16) fanden nämlich in ihrer Untersuchung an 11 toluolexponierten Arbeitern eines Tiefdruckbetriebes im Wochenverlauf lediglich in 5 von 33 morgendlichen Blutproben geringe Toluolkonzentrationen. Diese Diskrepanz dürfte allerdings durch die sehr viel geringere Schadstoffbelastung zu erklären sein. Die Luftkonzentrationen wurden zwar in diesen Fällen nicht gemessen, lassen sich jedoch unter der Annahme, daß die Alveolarluftkonzentration des Toluols nur etwa 15 - 20 % der tatsächlichen Arbeitsluftkonzentration beträgt, auf ca. 30 ppm, also um eine Zehnerpotenz niedriger als bei unserer Untersuchung, schätzen. Daß trotz der geringen

Toluolbelastung von ihnen in einzelnen Fällen Toluol im Blut nachgewiesen werden konnte, deutet also bereits auf eine mögliche Kumulation bei höheren Expositionswerten hin. Weitere Langzeituntersuchungen zu diesem Problem sind bis jetzt nicht bekannt geworden.
Eine Interpretation unserer Befunde ist nicht ganz einfach. SATO und Mitarbeiter (80) geben als Ergebnis ihres Kammerversuches für die Ausscheidungskinetik von Toluol aus dem Blut eine Exponentialfunktion an. TOKUNAGA (91) errechnete bei langzeitexponierten Druckern aus eintägigen Messungen eine Halbwertszeit von 7,5 Stunden. Versucht man unter der Annahme dieser Halbwertszeit von 7,5 Stunden aus unseren Untersuchungsergebnissen die Abklingquote für Toluol aus der Blutkonzentration nach Schicht zu berechnen, so ergeben sich für die Morgenwerte ca. 2 - 3 mal so hohe Konzentrationen als die tatsächlich gemessenen. Dieses Toluoldefizit im Blut dürfte im wesentlichen durch den variablen Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizienten zu erklären sein. Toluol verteilt sich nämlich nach der Aufnahme in den verschiedenen Organen in Abhängigkeit von der Durchblutung und dem Fettgehalt mit unterschiedlicher Intensität und Geschwindigkeit und wird auch mit unterschiedlicher Geschwindigkeit wieder ausgeschieden. PYYKKÖ und Mitarbeiter (75) konnten in Versuchen mit markiertem ^{3}H-Toluol an Ratten zeigen, daß im Verlauf von 12 Stunden nach Expositionsende der Gewebe-Blut-Verteilungskoeffizient im Fettgewebe, im Knochenmark, in den Nebennieren und in der Schilddrüse ganz erheblich zunahm, während er für die anderen Gewebe weitgehend konstant blieb. Im weißen Fettgewebe wurde dementsprechend ein Abfall der Radioaktivität auf 1/10 des Ausgangswertes erst nach 12 Stunden, in den übrigen Geweben dagegen schon nach 4 Stunden erreicht. 24 Stunden nach Applikation enthielt das Fett noch 3,5 - 5 % der initialen Radioaktivität, während in allen anderen Geweben nur noch 1 % oder weniger gemessen wurde. Das bedeutet, daß eine einfache Berechnung der Abklingquote bzw. der Gesamtkumulation im Körper aus

den Blutkonzentrationen unmittelbar nach Expositionsende nur mit großem Vorbehalt möglich ist. Eine weitergehende Interpretation unserer Befunde wäre zu spekulativ. Trotz der ungeklärten Kinetik sollten unsere Ergebnisse jedoch zu einigen Konsequenzen führen. Legt man ihnen nämlich die oben zitierten Verteilungskoeffizienten zugrunde, muß man annehmen, daß nicht nur im Blut, sondern auch im viel empfindlicheren Gehirn ebenso wie in den meisten anderen Organen eine Kumulation stattfindet. Es sollte deshalb vordringlich geklärt werden, inwieweit solche Konzentrationen zu Funktionsbeeinträchtigungen dieser Organe führen. Da Toluol im Fettgewebe in viel höherem Maße kumuliert als in anderen Organen - VEULEMANS und MASSCHELEIN (95) konnten z.B. nachweisen, daß die Elimination von Toluol mit dem Brocca-Index negativ korreliert - sollten übergewichtige Personen von solchen Expositionsbedingungen ferngehalten werden.

2.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird der Frage nachgegangen, ob und inwieweit aus der Toluolblutkonzentration bzw. der Hippursäureausscheidung im Urin Rückschlüsse auf die durchschnittliche Schadstoffkonzentration in der Raumluft möglich sind und ob Beziehungen zwischen der Blutkonzentration am Schichtende und der Hippursäureausscheidung bestehen. Da bei biologischen Prozessen nicht zwangsläufig ein linearer Zusammenhang zu erwarten ist, wurden den Korrelationsberechnungen als weitere Ansätze eine Exponential- und eine Potenzfunktion zugrundegelegt. Die Korrelationskoeffizienten für die Parameter Toluolluftkonzentration und -blutkonzentration am Schichtende (Tabelle 12) zeigen an den einzelnen Tagen erhebliche Güteschwankungen. Faßt man alle Wertepaare zusammen, so ergibt sich zwar bei Anpassung an eine Potenzfunktion eine hochsignifikante Korrelation ($r=0,4822$; $p<0,001$), doch zeigt Abbildung 17

auch die große Streubreite der Blutkonzentrationen bei oft fast identischen Luftkonzentrationen. Dieser Korrelationskoeffizient bestätigt also nur die grundsätzliche Abhängigkeit; Rückschlüsse auf die stattgefundene Luftexposition des einzelnen Arbeiters sind dagegen nicht zuverlässig möglich.
Da infolge der oben nachgewiesenen Kumulation im Wochenverlauf auch eine Zunahme der Blutkonzentration nach der Schicht zu erwarten war, wurden die gleichen Berechnungen auch mit dem Konzentrationsanstieg im Verlauf der Schicht durchgeführt, ohne daß sich die Korrelationskoeffizienten jedoch wesentlich verändert hätten (Tabelle 13).
Auch die Körperoberfläche wurde berücksichtigt, da - wie FISEROVA-BERGEROVA und Mitarbeiter (25), PYYKKÖ und Mitarbeiter (75) und VEULEMANS und MASSCHELEIN (95) nachweisen konnten - Fettdepots Toluol nicht nur in großem Umfang aufnehmen, sondern auch verzögert ins Blut abgeben. Als Parameter wurde der Quotient aus Blutkonzentrationsanstieg und Körperoberfläche berechnet. Das Ergebnis deckt sich jedoch weitgehend mit den bisher diskutierten Korrelationen. Tabelle 14 zeigt zwar auch hier unter Zugrundelegung aller Wertepaare eine hochsignifikante Korrelation ($r=0,5285$; $p<0,001$), sie ist jedoch - ebenso wie die oben Beschriebene - wegen der großen Variationsbreite auf den Einzelfall nicht anwendbar.

Hinsichtlich der Korrelation zwischen der Toluolluft- und der Toluolblutkonzentration am Schichtende stimmen unsere Ergebnisse - faßt man alle Wertepaare zusammen - im wesentlichen mit dem Ergebnis von SZADKOWSKI und Mitarbeitern (88), die in ihrer Untersuchung eine statistisch signifikante, allerdings lineare Beziehung ($r=0,2900$; $p<0,01$) zwischen diesen beiden Parametern fanden, überein. Ob die bessere Korrelation unserer Untersuchung auf die andere Methodik zurückzuführen ist - diese Autoren sammelten an einem Tag 111 Raumluftproben an sechs Meßstellen über die Arbeitsschicht verteilt mittels sogenannter "Gasmäuse" und legten die durchschnittliche Konzentration, die an diesen Meßstellen vor-

handen war zugrunde - oder ob andere Faktoren eine Rolle spielen, kann nicht beurteilt werden. Auffallend ist jedoch, daß - trotz fast gleich hohen Luftkonzentrationen an diesen Meßstellen - die von ihnen gemessenen Blutkonzentrationen am Schichtende, legt man die Durchschnittskonzentrationen zugrunde, zum Teil nur ein sechstel unserer Werte betragen. Die Ursache dafür dürfte hier durch die stationäre Meßmethode bedingt sein, die diese Autoren ihren Berechnungen zugrundegelegt haben. Dieses stationäre Meßverfahren erlaubt nur Aussagen für diese Meßpunkte. Es ist aber anzunehmen, daß die Arbeiter im Arbeitsverlauf durch häufigen Platzwechsel nicht immer den Luftkonzentrationen an diesen Meßstellen ausgesetzt waren. Da diese Toluolluftkonzentrationen für den einzelnen Arbeiter nicht repräsentativ sind, ist es denkbar, daß die niedrigeren Toluolblutwerte durch niedrigere persönliche Luftexpositionen bedingt sind.

Da in der Literatur verschiedentlich ein Zusammenhang zwischen der Toluolluftkonzentration und der Hippursäureausscheidung festgestellt wurde (41,67,68,72), sollte eine Regressionsanalyse zwischen diesen beiden Parametern zeigen, inwieweit dieser Zusammenhang auch für die von uns untersuchten Arbeitsbedingungen zutrifft. Tabelle 15 zeigt die Korrelationskoeffizienten zwischen der Luftkonzentration und der Hippursäureausscheidung im Schichturin. Insgesamt ist diese Korrelation erheblich schlechter als zwischen Luft und Blut. Das gleiche trifft zu, wenn in diese Berechnungen die Körperoberfläche als Quotient Hippursäureausscheidung pro Körperoberfläche einbezogen wird (Tabelle 16). Diese mangelhafte Korrelation dürfte einerseits an den interindividuellen physiologischen Schwankungen der Hippursäureausscheidung, zum Teil aber auch an der nachgewiesenen Blutkumulation liegen, die zu einer verzögerten Hippursäureausscheidung geführt haben könnte. Ein weiterer Grund dürfte darin zu suchen sein, daß bei einer zweiwöchigen Untersuchung die Bereitschaft zum exakten Urinsammeln erlahmte. Für diese Vermutung spricht, daß z.B. ein Arbeiter an einem Tag als Schichturin 250 ml, ein anderer 1200 ml abgab.

Unser Ergebnis hinsichtlich der Korrelation zwischen der Toluolluftkonzentration und der Hippursäureausscheidung scheint im Gegensatz zu einigen der zitierten Arbeiten zu stehen; jedoch sollte beachtet werden, daß auch IKEDA und OTHSUJI (42) auf die große Streubreite hinweisen, die im Einzelfall keinen zuverlässigen Rückschluß auf die Toluolluftkonzentration zuläßt. Ähnliches gilt für die Kammerexpositionsversuche mit drei Probanden, die von OETTINGEN und Mitarbeiter (67) durchführten. PAGNOTTO und LIEBERMAN (72) verwendeten bei ihrer Untersuchung die durchschnittlichen Hippursäurekonzentrationen von Arbeitern mit annähernd gleicher Toluolexposition.
Dagegen konnten in Übereinstimmung mit unseren Befunden SZADKOWSKI und Mitarbeiter (88) keine Korrelation zwischen diesen beiden Parametern aufzeigen. Insgesamt gab es bisher also keine eindeutige Korrelation zwischen diesen beiden Parametern, allenfalls wurde ein Trend aufgezeigt.

Den Zusammenhang zwischen der Schichtendkonzentration im Blut und der Hippursäureausscheidung sollte ebenfalls eine Regressionsanalyse aufzeigen. Wie Tabelle 17 zeigt, ist die Korrelation für die einzelnen Tage schlecht. Das erreichte Signifikanzniveau von $p < 0{,}05$ für die Wertepaare der ersten Woche darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß auch hier die Variationsbreite erheblich ist. Für praktische Belange ist also auch dieses Ergebnis nicht sehr wertvoll. Es stimmt mit den Untersuchungen von ENGSTRÖM und Mitarbeitern (22) sowie SZADKOWSKI und Mitarbeitern (88) überein, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern nachweisen konnten.

Schließlich sollte eine Regressionsanalyse zeigen, ob zwischen der Körperoberfläche und der Toluolblutkonzentration vor Schichtbeginn eine Beziehung besteht. Wie Tabelle 18 zeigt, besteht zwischen diesen beiden Parametern in der vorliegenden Untersuchung jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß zwar die Toluolkonzentration im Blut mit der Toluolkonzentration in der Luft korreliert, daß aber im Einzelfall wegen der hohen Variationskoeffizienten aus den Konzentrationen im biologischen Material keine zuverlässigen Rückschlüsse auf die stattgefundenen Luftexpositionen gezogen werden können. Statistisch signifikante Korrelationen zwischen der Hippursäureausscheidung einerseits und der Toluolkonzentration in der Luft bzw. im Blut andererseits bestehen dagegen nicht. Für keinen der untersuchten Zusammenhänge konnte außerdem eine kontinuierliche Zu- oder Abnahme der Korrelationskoeffizienten nachgewiesen werden, so daß die nachgewiesene Kumulation auf die mangelhafte Korrelation keinen Einfluß gehabt haben dürfte.

Künftige Untersuchungen sollten sich mit der Frage beschäftigen, welche der beiden Methoden - die Schadstoffmessung in der Luft mittels "personal air sampling" oder im biologischen Material als sogenanntes "biological monitoring" - für die Erkennung von Gesundheitsstörungen die größere Validität besitzt. Uns erscheint in Anbetracht der hohen Variabilität im Verlauf dieser beiden Wochen und des großen meßtechnischen Aufwands die Messung der Schadstoffkonzentration in der Luft der weniger zuverlässige und praktikable Parameter zu sein.

F) Zusammenfassung

Am Beispiel eines beruflich toluolexponierten Kollektivs in einem kunststoffverarbeitenden Betrieb sollte geklärt werden, ob die Toluolkonzentration im Blut bei Langzeitbelastung im Verlauf zweier Wochen ansteigt und ob sich unter diesen Bedingungen aus den Schadstoffkonzentrationen im biologischen Material Rückschlüsse auf die Höhe der stattgefundenen Exposition ziehen lassen.
Zu diesem Zweck wurde die durchschnittliche tägliche Toluolexposition in der Raumluft für jeden einzelnen Probanden mittels des "personal air sampling" Verfahrens, die Toluolkonzentration im Blut vor Arbeitsbeginn und nach Arbeitsende und die Hippursäureausscheidung im Schichturin bestimmt.
Es konnte nachgewiesen werden, daß sowohl oberhalb als auch im Bereich des MAK-Wertes im Wochenverlauf eine erhebliche Toluolkumulation im Blut zustandekommt, die im Durchschnitt das 10-fache, in Einzelfällen sogar das 20-fache des Ausgangswertes erreicht. Eine wesentliche Kumulation über das expositionsfreie Wochenende ist dagegen im allgemeinen nicht zu erwarten.
Ferner konnte nachgewiesen werden, daß zwischen der Luftkonzentration und der Blutkonzentration bzw. dem Blutkonzentrationsanstieg eine hochsignifikante Korrelation besteht, wenn alle verfügbaren Wertepaare in die Berechnungen einbezogen wurden, daß aber an den einzelnen Tagen der Korrelationskoeffizient erhebliche Gütedifferenzen aufweist. Die Korrelationskoeffizienten verbesserten sich bei Berücksichtigung der Körperoberfläche nur geringfügig.
Keine signifikante Korrelation besteht dagegen zwischen der Toluolkonzentration in der Luft bzw. im Blut einerseits und der Hippursäureausscheidung andererseits.

G) Literaturnachweis

1. ANGERER, J., SZADKOWSKI, D., MANZ, A., PETT, R. und LEHNERT, G.:

Chronische Lösungsmittelbelastung am Arbeitsplatz. I. Gaschromatographische Bestimmung von Benzol und Toluol in der Luft und im Dampfraum von Blutproben. Int. Arch. Arbeitsmed. 31, 1 - 8 (1973)

2. ANGERER, J.:

Chronische Lösungsmittelbelastung am Arbeitsplatz. IV. Eine dünnschichtchromatographisch-densitometrische Methode zur Bestimmung der Hippursäure im Harn. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth 36, 287 - 297 (1976)

3. BÄNFER, W.:

Untersuchungen über Einwirkung von Reintoluol auf das Blutbild von Druckern und Hilfsarbeitern im Tiefdruck. Zbl. Arbeitsmed. 11, 35 - 40 (1961)

4. BARDODEJ, Z.:

Beurteilung der Gefährdung durch Toluol in der Industrie mittels der Hippursäurebestimmung im Harn. Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 3, 254 (1968)

5. BENCSATH, F.A., DRYSCH, K., WEICHARDT, H.:

Unifiable Gaschromatographic Determination of Volatile Organics in Air in Wide Concentration Range - by Head Space Analysis of Charcoal Adsorbate. "Medichem" 4th Internat. Conference, R-42, Haifa 1976

6. BENCSATH, F.A., DRYSCH, K. WEICHARDT, H.:

Gaschromatographische-massenspektrometrische Identifizierung und automatisierbare Bestimmung von flüchtigen organischen Schadstoffen durch Headspace-Technik. Internat. Symposium on the Control of Air Pollution in the Working Environment. Stockholm 1977

7. BENCSATH, F.A., WEICHARDT, H.:

Massenspektrometrische Identifizierung und automatisiertes gaschromatographisches Monitoring flüchtiger Anästhetika in der Luft und im Blut. Bericht über die 18. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V. Stuttgart: A.W. Gentner (1978)

8. BENCSATH, F.A., DRYSCH, K., LIST, D., WEICHARDT, H.:

Analysis of Volatile Air Pollutants by Charcoal Adsorption with subsequent Gas Chromatographic Head Space Analysis by Desorption with Benzylalcohol. Part I: Method and Applications.
Angew. Chromatographie (Bodenseewerk Perkin-Elmer) No. 32 E (1978)

9. BERKA, I. und JELINEK, E.:

Menstruationsstörungen bei Frauen, die in einer Atmosphäre mit niedrigkonzentrierten Lösemitteldämpfen arbeiten.
Zbl. Arbeitsmed. 13, 139 - 140 (1963)

10. BITTERSOHL, G., EHRHARD, W., GRUND, W., GRUNEWALD, A.:

In: Koelschs Handbuch der Berufserkrankungen, Teil I. 4. Auflage, S. 141 - 142, 248 - 249
Jena: Fischer (1972)

11. BORBELY, F.:

Erkennung und Behandlung der organischen Lösungsmittelvergiftungen.
Bern: H. Huber (1946)

12. BOYD, E.:

The Growth of the Surface of the Human Body.
U. of Minn. Press (1935)

13. BREUER, W. und HENSCHLER, D.:

Asbest am Arbeitsplatz. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen: Analytische Bewertung von Durchschnitts- und Spitzenkonzentrationen.
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 10, 165 - 170 (1975)

14. BROWNING, E.:

Toxicity and metabolism of industrial solvents, S. 66 - 76.
Amsterdam, London, New York: Elsevier (1965)

15. BROWNLEE, K.A.:

Statistical Theory and Methodology in Science and Engineering.
New York/London: John Wiley & Sons (1965)

16. BRUGNONE, F., PERBELLINI, L., GRIGOLINI, L., CAZZADORI, A, and GAFFURI, E.:

Alveolar Air and Blood Toluene Concentration in Rotogravure Workers.
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth 38, 45 - 54 (1976)

17. BUCKUP, H.:

Handlexikon der Arbeitsmedizin.
2. Auflage, S. 44 - 46, 189
Stuttgart: Thieme (1966)

18. CARPENTER, C.P., SHAFFER, C.B., WEIL, C.S. and SMYTH jr., H.F.:

Studies on the inhalation of 1:3-butadiene; with a comparison of its narcotic effect with Benzol, Toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the humans.
J. industr. Hyg. 26, 69 - 78 (1944)

19. DUTKIEWICZ, T. and TYRAS, H.:

Skin Absorption of Toluene, Styrene and Xylene by Man.
Brit. J. industr. Med. 25, 243 (1968)

20. DUTKIEWICZ, T. and TYRAS, H.:

The Quantitative Estimation of Toluene Skin Absorption in Man.
Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 24, 253 - 257 (1968)

21. ELSTER, J., BENCSATH, F.A., DRYSCH, K., HÄFELE, H.:

Benzolintoxikation beim Betanken von Fahrzeugen.
Sicherheitsingenieur 9, 36 - 39 (1978)

22. ENGSTRÖM, K., HUSMAN, K. and RANTANEN, J.:

Measurement of Toluene and Xylene Metabolites by Gas Chromatography.
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth 36, 153 - 160 (1976)

23. FABRE, R., TRUHAUT, R., LAHAM, S. et PERON, M.:

Recherches toxicologiques sur les solvants de remplacement du benzène. II. Etude du toluène.
Arch. Mal. prof. 16, 197 - 215 (1955)

24. FERGUSON, T., HARVEY, W.F. and HAMILTON, T.D.:

An enquiry into the relative toxicity of benzene and toluene.
J. Hyg. (London) 33, 547 - 575 (1933)

25. FISEROVA-BERGEROVA, V., VLACH, J. and SINGHAL, K.:

Simulation and prediction of uptake, distribution, and exhalation of organic solvents.
Brit. J. industr. Med. 31, 45 - 52 (1974)

26. FLICK, K.:

Zur Bestimmung von Lösemitteldämpfen am Arbeitsplatz.
Zbl. Arbeitsmed. 23, 134 - 138 (1973)

27. FLURY, F., ZERNIK, F.:

Schädliche Gase.
S. 277 - 290
Berlin: Julius Springer (Nachdruck 1969)

28. FODOR, G.G. und ZIMMERMANN, M.:

Organische Dämpfe. Gefährdung durch Toluoldämpfe im Berufs- und Alltagsleben.
Medizinisches Institut für Lufthygiene und Silikoseforschung, Jahresbericht 1971.
Düsseldorf: Triltsch (1971)

29. GATTNER, H. und MAY, G.:

Panmyelopathie durch Toluoleinwirkung.
Zbl. Arbeitsmed. 13, 156 - 157 (1963)

30. GATTNER, H.:

Schlußstellungnahme von H. GATTNER zu den Bemerkungen von R. HOSCHEK (39).
Zbl. Arbeitsmed. 14, 190 (1964)

31. GEIGY:

Sonderdruck aus "Wissenschaftliche Tabellen" (Mathematik und Statistik), S. 32 und 61
7. Auflage (1968)

32. GERARDE, H.W.:

Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons.
Amsterdam, London, New York: Elsevier (1960)

33. GERARDE, H.W.:

In: PATTY, F.A.: Industrial Hygiene and Toxicology.
Vol.II, Second Revised Edition, S. 1219 - 1229
New York/London: John Wiley & Sons (1963)

34. GERARDE, H.W. and AHLSTROM, D.B.:

Toxicologic Studies on Hydrocarbons. XI.Influence of Dose on the Metabolism of Mono-n-Alkyl Derivatives of Benzene.
Toxicol. appl. Pharmacol. 9, 185 - 190 (1966)

35. GRABSKY, D.A.:

Toluene Snifing Producing Cerebellar Degeneration.
Amer. J. Psychiat. 118, 461 - 462 (1961/62)

36. GREENBURG, L., MAYERS, M.R., HEIMANN, H. and MOSKOWITZ, S.:

The Effects Of Exposure To Toluene In Industry.
J. Amer. med. Ass. 118, 573 - 584 (1942)

37. HÄFELE, H.:

Benzol- und Toluolbelastung bei Tankwarten.
Dissertation: Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen 1976

38. HEUSER, M.:

Toluolsucht.
Med. Klinik 63, 1888 - 1890 (1968)

39. HOSCHEK, R.:

Panmyelopathie durch Toluoleinwirkung. Bemerkungen
zu der Arbeit von H. GATTNER und G. MAY (29).
Zbl. Arbeitsmed. 14, 189 (1964)

40. HOSCHEK, R.:

Gesundheitsgefahren durch Benzol.
Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 2, 76 - 77 (1967)

41. IKEDA, M. and OHTSUJI, H.:

Hippuric acid, phenol, and trichloroacetic acid
levels in the urine of Japanese subjects with no
known exposure to organic solvents.
Brit. J. industr. Med. 26, 162 - 164 (1969)

42. IKEDA, M. and OHTSUJI, H.:

Significance of urinary hippuric acid determination
as an index of toluene exposure.
Brit. J. industr. Med. 26, 244 - 246 (1969)

43. KLAVIS, G. und WILLE, F.:

Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Knochen-
marksschäden nach Toluoleinwirkung.
Zbl. Arbeitsmed. 17, 174 - 176 (1967)

44. KNOOP, F. und GEHRKE, M.:

Über die Oxydation von Essigsäure, Aceton und Toluol.
II. Über die Oxydation des Toluols im Tierkörper.
Z. Physiol. Chem. 146, 68 - 71 (1925)

45. KOELSCH, F.:

Lehrbuch der Arbeitsmedizin.
Stuttgart: Enke

a) Band I (1963): S. 450 - 454, 600, 638
b) Band II (1966): S. 255 - 257

46. KÜHBÖCK, J. und LACHNIT, V.:

Zum Problem der Früherfassung von Benzol- und
Toluolschäden.
Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 19, 149 - 157 (1962)

47. LAHAM, S.:

Metabolism of Industrial Solvents.
Industr. Med. Surg. 39, 61 - 64 (1970)

48. LEHNERT, G., LADENDORF, R.D., SZADKOWSKI, D.:

The Relevance of the Accumulation of Organic Solvents for the Organization of Screening Tests in Occupational Medicine. Results of Toxicological Analyses of More Than 6000 Samples.
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth 41, 95 - 102 (1978)

49. LINCH, A.L.:

Evaluation of ambient air quality by personal monitoring.
Cleveland, Ohio: CRC Press (1975)

50. LIND, G.:

Über die Bedeutung von Blutveränderungen bei Spritzlackierern.
Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 9, 141 - 166 (1938/39)

51. LINDNER, J. und LANGES, K.:

Anwendung der automatischen Dampfraumgaschromatographie in der Arbeitsmedizin.
Zbl. Arbeitsmed. 22, 168 - 172 (1972)

52. LINDNER, J., LANGES, K., KARRER, E.:

Erfahrungen mit dem Auer-Toximeter als Kleinsammelgerät (KSG).
Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 7, 212 - 213 (1972)

53. LITZNER, St. und EDLICH, W.:

Toluol-Vergiftungen, chronische, gewerbliche.
Sammlung Vergiftungsfälle 5, 9 - 10 (1934)

54. LOB, M.:

L'intoxication chronique au toluol et au xylol et ses répercussions sur les organes hématopoiétiques.
Schweiz. Med. Wschr. 82, 1125 - 1126 (1952)

55. LONGLEY, E.O., JONES, A.T., WELCH, R. and LOMAEV, O.:

Two Acute Toluene Episodes in Merchant Ships.
Arch. Environ. Hlth 14, 481 - 487 (1967)

56. MACHATA, G.:

Die Routineuntersuchung der Blutalkoholkonzentration mit dem Gaschromatographen.
Mikrochim. Acta 4, 691 - 700 (1962)

57. MACHATA, G.:

Über die gaschromatographische Blutalkoholbestimmung. Analyse der Dampfphase.
Mikrochim. Acta 2-4, 262 - 271 (1964)

58. MARKOFF, N.:

Irreversible zonale Leberverfettung nach schwerer Inhalationsvergiftung mit Toluol- und Äthylalkohol-Dämpfen.
In: Aktuelle Probleme der Toxikologie und angrenzender Gebiete, Festschrift F. Borbély 1970.
Zürich: Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum (1970)

59. MATHIES, V.:

Leber- und Knochenmarksschädigungen durch Toluol ?
Münch. med. Wschr. 112/2, 1571 (1970)

60. MAK - Werte

Maximale Arbeitsplatz Konzentrationen gesundheitsschädlicher Stoffe.
Boppard: Bold (1978)

61. MAY, J.:

Über die Messung von Lösemitteldämpfen in der Luft von Arbeitsräumen und über die arbeitsmedizinische Bewertung der Meßergebnisse.
Zbl. Arbeitsmed. 15, 257 - 261 (1965)

62. MOESCHLIN, S.:

Klinik und Therapie der Vergiftungen.
5. Auflage, S. 255 - 269
Stuttgart: Thieme (1972)

63. MÜNCHINGER, R.:

Der Nachweis zentralnervöser Störungen bei lösungsmittelexponierten Arbeitern.
XIVth Internat. Congress of Occupational Health. Madrid, Sept. 16-21, 1963. Vol.II - Amsterdam u.a.: Excerpta Medica Foundation 93 (1964) = Internat. Congress Series, No. 62

64. NEUMÜLLER, O.A.:

Römpps Chemielexikon, Band 6.
7. Auflage, S. 3620
Stuttgart: Franckh (1977)

65. NOMIYAMA, K. and NOMIYAMA, H.:

Respiratory Retention, Uptake and Excretion of Organic Solvents in Man.
Int. Arch. Arbeitsmed. 32, 75 - 83 (1974)

66. NOMIYAMA, K. and NOMIYAMA, H.:
Respiratory Elimination of Organic Solvents in Man.
Int. Arch. Arbeitsmed. 32, 85 - 91 (1974)

67. OETTINGEN, W.F. v., NEAL, P.A. and DONAHUE, D.D.:
The Toxicity And Potential Dangers Of Toluene.
J. Amer. med. Ass. 118, 579 - 584 (1942)

68. OGATA, M., SUGIYAMA, K. and MORIYASU, H.:
Studies on poisoning. IV. Toluene concentration in air and urinary hippuric acid measured by paper-chromatography and mass screening examination method.
Acta. Med. Okayama 16, 283 - 292 (1962)

69. OGATA, M., TOMOKUNI, K. and TAKATSUKA, Y.:
Urinary excretion of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test of exposure.
Brit. J. industr. Med. 27, 43 - 50 (1970)

70. OGATA, M., TAKATSUKA, Y. and TOMOKUNI, K.:
Excretion of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene in an exposure chamber and in workshops, with specific reference to repeated exposures.
Brit. J. industr. Med. 28, 382 - 385 (1971)

71. OSTLE, B.:
Statistics in research.
Iowa State: University Press (1963)

72. PAGNOTTO, L.D. and LIEBERMAN, L.M.:
Urinary Hippuric Acid Excretion as an Index of Toluene Exposure.
Amer. industr. Hyg. Ass. J. 28, 129 - 134 (1967)

73. PARMEGGIANI, L., SASSI, C.:
Sul Rischio Professionale Da Toluolo: Indagini Ambientali E Ricerche Cliniche Nella Introssicazione Cronica.
Med. Lavoro 45, 574 - 583 (1954)

74. POPPER, L.:
Leberschädigungen durch Benzol oder dessen Homologe und durch chlorierte Kohlenwasserstoffe.
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 8, 125 - 127 (1973)

75. PYYKKÖ, K., TÄHTI, H. and VAPAATALO, H.:
Toluene Concentrations in Various Tissues of Rats after Inhalation and Oral Administration.
Arch. Toxicol. 38, 169 - 176 (1977)

76. QUITTE, Ch.:
Überblick über die Wirkung gewerblicher Gifte und physikalischer Einflüsse auf das Blutsystem.
Zbl. Arbeitsmed. 7, 29 - 32 (1957)

77. RODENACKER, G.:
Arbeitsmedizin. Abhandlungen über Berufskrankheiten und deren Verhütung. Heft 12: Die chemischen Gewerbekrankheiten und ihre Behandlung.
4. Auflage, S. 70 - 71
Leipzig: Barth (1953)

78. SACHS, L.:
Angewandte Statistik.
4. Auflage
Berlin, Heidelberg, New York: Julius Springer (1974)

79. SACK, G.:
Ein Fall von Toluol-Vergiftung.
Sammlung Vergiftungsfälle 10, 41 - 44 (1939)

80. SATO, A., NAKAJIMA, T., FUJIWARA, Y. and HIROSAWA, K.:
Pharmacokinetics of Benzene and Toluene.
Int. Arch. Arbeitsmed. 33, 169 - 182 (1974)

81. SATO, A. and NAKAJIMA, T.:
Differences following skin or inhalation exposure in the absorption and excretion kinetics of trichloroethylene and toluene.
Brit. J. industr. Med. 35, 43 - 49 (1978)

82. SCHLIPKÖTER, H.-W., FODOR, G.G. und WINNEKE, G.:
Gefährdung durch organische Lösemittel am Arbeitsplatz, dargestellt am Beispiel des Dichlormethans.
Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 5, 253 - 256 (1970)

83. SCHMID, O.:
Hautschäden und ihre Verhütung beim Umgang mit Lösemitteln.
Berufsdermatosen 17, 123 - 135 (1969)

84. SHERWOOD, R.J.:
Ostwald solubility coefficients of some industrially important substances.
Brit. J. industr. Med. 33, 106 - 107 (1976)

85. SMITH, J.N., SMITHIES, R.H. and WILLIAMS, R.T.:

Studies in Detoxication. 55. The Metabolism Of Alkylbenzenes. (a) Glucuronic Acid Excretion Following The Administration Of Alkylbenzenes. (b) Elimination Of Toluene In The Expired Air Of Rabbits.
Biochem. J. 56, 317 - 320 (1954)

86. SRBOVA, J. and TEISINGER, J.:

Absorption and Elimination of Toluene in Man.
Pracov. Lék. 4, 41 - 47 (1952)
zit. nach PAGNOTTO and LIEBERMAN (72)

87. SZADKOWSKI, D., SCHRÖTER, U., ESSING, H.-G., SCHALLER, K.-H. und LEHNERT, G.:

Ein gaschromatographisches Nachweisverfahren für Benzol und Toluol in kleinsten Blutproben.
Int. Arch. Arbeitsmed. 27, 300 - 308 (1971)

88. SZADKOWSKI, D., PETT, R., ANGERER, J., MANZ, A. und LEHNERT, G.:

Chronische Lösungsmittelbelastung am Arbeitsplatz. II. Schadstoffspiegel im Blut und Metabolitenelimination im Harn in ihrer Bedeutung als Überwachungskriterien bei toluolexponierten Tiefdruckern.
Int. Arch. Arbeitsmed. 31, 265 - 276 (1973)

89. TEISINGER, J. et SRBOVA, J.:

L'élimination de l'acide benzoique dans l'urine et son rapport avec la concentration maximum tolérable de toluène dans l'air.
Arch. Mal. prof. 16, 216 - 220 (1955)

90. TEISINGER, J.:

Biologische Expositionsteste in der Gewerbetoxikologie.
In: BAADER, E.W.: Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin, Band IV/2 Arbeitshygiene, S. 312 - 316, 343 - 344
Berlin, München, Wien: Urban & Schwarzenberg (1963)

91. TOKUNAGA, R., TAKAHATA, S., ONODA, M., ISHI-I, T., SATO, K., HAYASHI, M. and IKEDA, M.:

Evaluation of the Exposure to Organic Solvent Mixture. Comparative Studies on Detection Tube and Gas-Liquid Chromatographic Methods, Personal and Stationary Sampling, and Urinary Metabolite Determination.
Int. Arch. Arbeitsmed. 33, 257 - 267 (1974)

92. UTIDJIAN, H.M.D.:

Excerpts from Criteria for a Recommended Standard... Occupational Exposure to Toluene.
J. Occup. Med. 16, 107 - 109 (1974)

93. VALENTIN, H., KLOSTERKÖTER, W., LEHNERT, G. u.a.:
Arbeitsmedizin.
2. Auflage
Stuttgart: Thieme (1979)
a) Band 1: S. 245
b) Band 2: S. 73 - 78

94. VALETTE, G. et CAVIER, R.:
Absorption percutanée et constitution chimique. Cas des hydrocarbures, des alcohols et des esters.
Arch. int. Pharmacodyn. 97, 232 - 240 (1954)

95. VEULEMANS, H. and MASSCHELEIN, R.:
Experimental Human Exposure to Toluene.
I. Factors Influencing the Individual Respiratory, Uptake and Elimination.
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth 42, 91 - 103 (1978)

96. VEULEMANS, H. and MASSCHELEIN, R.:
Experimental Human Exposure to Toluene.
II. Toluene in Venous Blood During and After Exposure.
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth 42, 105 - 117 (1978)

97. WEICHARDT, H. und LINDNER, J.:
Felduntersuchungen in Lösungsmittelbetrieben.
1. Mitteilung: Meßmethoden zur Überprüfung des MAK-Wertes an verschiedenen Trichloräthylen-Waschanlagen.
Zbl. Arbeitsmed. 22, 323 - 331 (1972)

98. WEICHARDT, H., BENCSATH, F.A., DRYSCH, K.:
Standardisierbare gaschromatographische Bestimmung der organischen Lösungsmittel in der Luft. Bericht über die 16. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V.
Stuttgart: A.W. Gentner (1976)

99. WEISENBERGER, B.L.:
Toluene Habituation.
J. Occup. Med. 19, 569 - 570 (1977)

100. WILSON, R.H.:
Toluene Poisoning.
J. Amer. med. Ass. 123, 1106 - 1108 (1943)

101. WILSON, R.H., HOUGH, G.V. and McCORMICK, W.E.:
Medical Problems Encountered in the Manufacture of America-Made Rubber.
Industr. Med. 17, 199 - 207 (1948)

102. WINEK, Ch.L., WECHT, C.H. and COLLOM, W.D.:

Toluene Fatality from Glue Sniffing.
Penn. med. J. 71, 81 (1968)

103. WIRTH, W., HECHT, G., GLOXHUBER, Ch.:

Toxikologie Fibel.
2. Auflage, S. 183, 227, 229 - 233
Stuttgart: Thieme (1971)

104. ZEYER, H.G.:

Vergiftung durch Benzol und seine Homologen.
In: BAADER, E.W.: Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin, Band II/1, S. 422 - 440
Berlin, München, Wien: Urban & Schwarzenberg (1961)

105. ZEYER, H.G.:

Wirken Toluol und Xylol hämatotoxisch?
Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 2, 17 (1964)

LEBENSLAUF

Am 18. 9. 1951 wurde ich, Josef Keilbach, als Sohn des Heinrich Keilbach und der Theresia, geb. Freihaut, in Sickingen, jetzt Hechingen-Sickingen, Zollernalbkreis, geboren.

1958–1962	Besuch der Volksschule in Hechingen
1962–1970	Besuch des Gymnasiums in Hechingen
12.6.1970	Reifeprüfung am Gymnasium in Hechingen
7.70–10.72	Dienst in der Bundeswehr
WS 1972/73	Beginn des Studiums der Mathematik, Physik und Geographie an der Universität Tübingen
WS 1974/75	Beginn des Studiums der Medizin an der Universität Tübingen
27.8.1976	Ärztliche Vorprüfung (AOÄ)
10.12.1976	Eheschließung mit Ingeborg, geb. Zenzius
26. 8. 1977	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (AOÄ)
21.8.1979	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (AOÄ)
15. 10. 1979	Beginn der „Praktischen Ausbildung" nach der AOÄ: 15. 10. 1979 – 10. 2. 1980 Medizinische Universitätsklinik Tübingen 11. 2. 1980 – 1. 6. 1980 Universitäts-Frauenklinik Tübingen 2. 6. 1980 – 21. 9. 1980 Chirurgische Universitätsklinik Tübingen
7. 10. 1980	Schriftlicher Teil des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (AOÄ)
20. 10. 1980	Mündlicher Teil des dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (AOÄ)
24. 10. 1980	Approbation als Arzt